

Maria do Céu Vinhas Sérgio Vilão Mesquita

**Síndrome Metabólica em Infetados pelo Vírus da
Imunodeficiência Humana**



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2014

Maria do Céu Vinhas Sérgio Vilão Mesquita

Síndrome Metabólica em Infetados pelo Vírus da
Imunodeficiência Humana



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2014

Autora:

Maria do Céu Vinhas Sérgio Vilão Mesquita

Síndrome Metabólica em Infetados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

(assinatura)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte de requisitos
para obtenção de grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Resumo da Monografia

A Síndrome metabólica consiste num conjunto de fatores de risco (obesidade abdominal, hipertriglicemia, diminuição do colesterol de alta densidade, hipertensão e hiperglicemia) que predis põem o indivíduo para doenças do foro cardiovascular.

O facto da literatura frequentemente associar os indivíduos infetados com o vírus da imunodeficiência humana a um risco aumentado de hipertensão, hiperlipidemia e diabetes, torna importante investigar, se existe efetivamente uma maior prevalência de síndrome metabólica neste grupo de indivíduos e, se sim, quais as causas possíveis (infecção viral e o processo inflamatório e ou/ a terapia tripla de alta atividade).

Durante o processo inflamatório, causado pela infecção, está descrito um aumento plasmático de adipocinas (proteína C reativa, interleucina 6, fator de necrose tumoral α , leptina). Estas promovem a hiperglicemia e diminuição da sensibilidade da insulina, contribuindo assim para um aumento da resistência à ação da insulina. A presença de resistência à insulina promove a dislipidemia.

Em relação à terapia tripla de alta atividade, os inibidores da protéase exercem alguma toxicidade na mitocôndria, promovem dislipidemia (hipertriglicemia, aumento do colesterol de baixa densidade e do colesterol total e diminuição do colesterol de alta densidade), lipohipertrofia e resistência à insulina. Os inibidores da transcriptase reversa nucleotídea exercem também toxicidade na mitocôndria, promovem resistência à insulina, dislipidemia (hipertriglicemia, aumento do colesterol de baixa densidade e do colesterol total e diminuição do colesterol de alta densidade) e lipoatrofia.

Assim, os estudos realizados parecem apontar como causa principal dessas alterações metabólicas, efetivamente a inflamação e/ou a terapia tripla de alta atividade.

Palavras-chave: VIH, síndrome metabólica, resistência à insulina, mecanismos de resistência à insulina, dislipidemia, lipodistrofia, proteína transportadora de éster colesterol, diabetes mellitus, terapia antiretroviral, HAART, risco cardiovascular, inflamação, hipertensão, toxicidade mitocondrial, toxicidade da HAART.

Abstract

Metabolic syndrome is a cluster of conditions (abdominal obesity, high serum triglycerides, low high-density lipoprotein levels, elevated blood pressure and elevated plasma glucose) that increase the risk of cardiovascular disease.

Scientific literature often correlates HIV infection with a raised risk of hypertension, hyperlipidemia and diabetes. Thereafter, it becomes relevant to study if there is a larger prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients, and if it does, which are the possible causes (viral infection, inflammation and/or highly active antiretroviral therapy).

During HIV infection-associated inflammation, there is evidence of an increase in plasmatic adipokines (C-reactive protein, Interleukin-6, Tumor necrosis factor alpha, Leptin). These proteins promote hyperglycemia and decreased insulin sensitivity, leading this way to insulin resistance. On the other hand, insulin resistance promotes dyslipidemia.

In regard to highly active antiretroviral therapy, protease inhibitors induce to some extent mitochondrial toxicity, promoting dyslipidemia (high serum triglycerides, high low-density lipoprotein and total cholesterol levels, low high-density lipoprotein levels), lipohypertrophy and insulin resistance. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors also exert mitochondrial toxicity, leading to insulin resistance, dyslipidemia (high serum triglycerides, high low-density lipoprotein and total cholesterol levels, low high-density lipoprotein levels) and lipohypertrophy.

In sum, up-to-date literature points out the relevance of inflammation and highly active antiretroviral therapy as the main causes of metabolic disorders seen in HIV-infected patients.

Keywords: HIV, metabolic syndrome, insulin resistance, insulin resistance mechanisms, dyslipidemia, lipodystrophy, cholesteryl ester transfer protein, diabetes mellitus, antiretroviral therapy, HAART, cardiovascular risk, inflammation, hypertension, mitochondrial toxicity, HAART toxicity.

Agradecimentos

Chegou a última fase para concluir o curso de Ciências Farmacêuticas com Mestrado Integrado. Com isto, quero agradecer à minha orientadora, a Professora Doutora Cristina Almeida por toda a dedicação, disponibilidade e empenho que me demonstrou. O otimismo e as críticas construtivas que me ajudaram a melhorar a elaboração do trabalho. Devo a aprendizagem de elaboração de trabalhos científicos, que é importante para a minha formação profissional.

Por fim, quero também agradecer à minha família e ao meu namorado, que são fundamentais na minha vida, pois sem eles seria mais difícil a elaboração e conclusão da tese. Agradeço por todo o amor e apoio que me deram e por terem acreditado sempre em mim.

Índice Geral

Capítulo I.....	1
1. Introdução	1
2. Evolução histórica da síndrome metabólica	3
Capítulo II.....	7
1. Critérios de diagnóstico de Síndrome metabólica e risco de doenças cardiovasculares.....	7
1.1 Obesidade abdominal	7
1.2 Resistência à insulina	11
1.3 Dislipidemia	14
1.4 Hipertensão.....	16
Capítulo III	18
1. VIH	18
1.1 História do VIH.....	18
1.2 Evolução da classificação dos estados da infecção por VIH	19
1.3 Estrutura do VIH	22
1.4 Ciclo de replicação viral.....	23
1.5 Interação do vírus – hospedeiro	24
Capítulo IV	25
1. Síndrome metabólica, HAART e Infecção	25
1.1 VIH, Inflamação e Síndrome Metabólica	25

1.2Terapia antiretroviral e Síndrome Metabólica	27
1.2.1 História da terapia antiretroviral.....	27
1.2.2 Mecanismos de toxicidade da terapia HAART	28
1.2.3 Tratamento HAART e o processo inflamatório	30
1.2.4 Terapia HAART e Dislipidemia.....	33
1.2.5 Terapia HAART e Disglicemia	36
2. Revisão dos estudos.....	41
Conclusão	46
Bibliografia.....	47

Índice de Figuras

Capítulo II

Figura 1 – Vias mTOR/S6K1, AMPK e SHP-1.

Figura 2 – Inibição da translocação do GLUT 4 devido à ação dos ácidos gordos livres.

Capítulo III

Figura 3 – Estrutura do VIH.

Figura 4 – Etapas da replicação e alvos terapêuticos.

Capítulo IV

Figura 5 – Associação da patogenecidade da HAART com o surgimento da diabetes.

Índice de Esquemas

Capítulo II

Esquema 1 – Esquematização da síndrome metabólica.

Capítulo IV

Esquema 2 – Infecção por VIH como doença crónica.

Esquema 3 – Síndrome metabólica e resistência à insulina nas diferentes terapias, segundo o estudo de Jyothi Idiculla.

Índice de Tabelas

Capítulo I

Tabela 1 – Definição de Síndrome Metabólica.

Tabela 2 – Critérios de diagnóstico da síndrome metabólica.

Capítulo II

Tabela 3 – Efeitos das adipocinas sobre a homeostasia vascular e a síndrome metabólica de resistência à insulina.

Capítulo III

Tabela 4 – Classificação dos estados de infecção por VIH, segundo CDC em 1993.

Tabela 5 – Infecções oportunistas associadas à infecção por VIH que constituem os atuais critérios de definição da SIDA, segundo CDC (1993).

Tabela 6 - Ciclo de replicação e os alvos terapêuticos.

Capítulo IV

Tabela 7 – Terapia HAART, reações adversas e consequências.

Tabela 8 – Caracterização da população (n=124) em estudo e controlo (antes de iniciar a terapia).

Tabela 9 – Perfil lipídico na população em estudo três anos antes e depois da terapia.

Tabela 10 – Influência (aumento ou diminuição prevista por ano) do esquema terapêutico, do tempo de terapia e medicação anterior à HAART no CT; HDLc; TG e LDLc na população em estudo ao longo da terapia (modelo GEE).

Tabela 11 – Etiologia dos diabetes em indivíduos infetados com VIH.

Tabela 12 – Comparação do grupo ART e do ART- naïve.

Tabela 13 – Prevalência de síndrome metabólica no VIH, segundo o estudo de Jyothi Idiculla.

Tabela 14 – Revisão dos diferentes estudos: fatores de risco e efeitos tóxicos associados na síndrome metabólica.

Tabela 15 – Revisão dos diferentes estudos: fatores de risco e efeitos tóxicos associados na síndrome metabólica.

Tabela 16 – Revisão dos diferentes estudos: fatores de risco e efeitos tóxicos associados na síndrome metabólica.

Tabela 17 – Revisão dos diferentes estudos: fatores de risco e efeitos tóxicos associados na síndrome metabólica.

Lista de Abreviaturas

AAEC – Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos, do inglês American Association of Clinical Endocrinologists

ADP - Adenosina difosfato, do inglês adenosine diphosphate

AMP – Adenosina monofosfato, do inglês adenosine monophosphate

AMPK – Adenosina monofosfato-ativada pela proteína cinase, do inglês adenosine monophosphate – activated protein Kinase

Apo B – Apoproteína B, do inglês apoprotein B

Apo E – Apoproteína E, do inglês apoprotein E

ART – Terapia antiretroviral, do inglês antiretroviral therapy

AT II – Angiotensina II, do inglês angiotensin II

AT 1 – Recetor da angiotensina II, tipo 1, do inglês angiotensin II receptor, type 1

ATP – Adenosina trifosfato, do inglês adenosine triphosphate

CA – Proteína da Cápside, do inglês capsid protein

Ca²⁺ - Iões de cálcio, do inglês calcium ions

CCR5 – C-C recetor quimiocina tipo 5, do inglês C-C chemokine receptor type 5

CDC – Centro de Controlo da Doença, do inglês Centers for Disease Control and Prevention

CETP – Proteína de transferência de colesterol esterificado, do inglês cholesteryl transfer protein

CRABP – 1- Proteína citoplasmática ligante de ácido retinóico tipo 1, do inglês Cellular retinoic acid-binding protein 1

CT – Colesterol total, do inglês total cholesterol

CXCR4 – C-X-C recetor quimiocina tipo 4, do inglês C-X-C chemokine receptor type 4

dt4 – Estavudina, do inglês stavudine

DAG – Diacilglicerol, do inglês diacylglycerol

DC – SIGN – Molécula não integrina, captadora da ICAM-3 (molécula de adesão intercelular 3) específica das células dendríticas, do inglês Dendritic Cell – Specific Intercellular adhesion molecule – 3 – Grabbing Non – integrin

DNA – Ácido desoxirribonucleico, do inglês Deoxyribonucleic Acid

EGIR – Grupo Europeu para o Estudo de Resistência à Insulina, do inglês European Group for the Study of Insulin Resistance

Env – Glicoproteína do invólucro ou glicoproteína env, do inglês envelope glycoprotein

EUA – Estados Unidos da América, do inglês United States of America

FID – Federação Internacional da Diabetes, do inglês International Diabetes Federation

GEE – Equação estimativa generalizada, do inglês generalized estimating equation

GLUT 4 – Transportador 4 de glucose, do inglês glucose transporter 4

gp 41/TM – Glicoproteína transmembranar, do inglês transmembrane glycoprotein

gp 120/SU – Glicoproteína de superfície, do inglês surface glycoprotein

HAART – Terapia tripla de alta atividade, do inglês highly active antiretroviral therapy

HDLc – Colesterol de alta densidade, do inglês high density cholesterol

HOMA – Modelo de Avaliação da Homeostasia, do inglês homeostatic model assessment

IKK – Inibidor Kappa B cinase, do inglês inhibitor Kappa B Kinase

IKK β – Inibidor KB cinase β , do inglês inhibitory KB Kinase β

IL-1- Interleucina 1, do inglês interleukin 1

IL-6 – Interleucina 6, do inglês interleukin 6

IMC – Índice de massa corporal, do inglês body mass index

IN – Integrase, do inglês integrase

INF α – Interferão α , do inglês interferon α

iNOS – Óxido nítrico sintase indutível, do inglês inducible nitric oxide synthase

IP- Inibidores da Protéase, do inglês protease inhibitors

IRS – Substrato do recetor-1 da insulina, do inglês insulin receptor substrate

ITRN – Inibidores da transcriptase reversa nucleotídea, do inglês nucleotide reverse transcriptase inhibitors

ITRNN- Inibidores da transcriptase reversa não nucleotídea, do inglês non-nucleotide reverse transcriptase inhibitors

JNK – c-Jun N- terminal cinase, do inglês c-Jun N- terminal Kinase

LAR – Antígeno leucocitário comum, do inglês Leukocyte antigen- related

LDLc – Colesterol de baixa densidade, do inglês low density cholesterol

LPL – Lipoproteína lipase, do inglês lipoprotein lipase

LRP – Proteína relacionada com o recetor das LDL, do inglês LDL receptor-related protein

MA – Proteína da Matriz, do inglês matrix protein

m TOR – Proteína alvo da rapamicina em mamíferos, do inglês Mammalian Target of Rapamycin

NC – Proteína da nucleocápside, do inglês nucleocapsid protein

NCEP/ATP III – Painel III de Tratamento de Adultos do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol, do inglês National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III

NFKB – Fator de transcrição nuclear KB, do inglês nuclear factor KB

NO – Óxido nítrico, do inglês oxide nitric

OMS – Organização Mundial de Saúde, do inglês World Health Organization

ONOO⁻ - Radical livre peroxinitrite, do inglês free radical peroxynitrite

PAI- 1- Inibidor do ativador do plasminogénio 1, do inglês plasminogen activator inhibitor-1

PCR- Proteína C reativa, do inglês C-reactive protein

PGC1- Proliferador gama coativador-1, do inglês proliferator gama coactivator-1

PI3K – Fosfatidilinositol 3- cinase, do inglês phosphatidylinositol 3- kinase

PKB/AKT – Proteína cinase B, do inglês protein Kinase B

PKC – Proteína cinase C, do inglês protein Kinase C

PPAR- γ – Recetor ativado por proliferadores de peroxissomas gama, do inglês peroxisome proliferator-activated receptor-gamma

pS- Fosforilação da serina, do inglês serine phosphorylation

PR- Protéase, do inglês protease

PTPs – Proteínas tirosina fosfatase, do inglês proteins tyrosine phosphatase

PTP1B – Proteína tirosina fosfatase 1B, do inglês protein tyrosine phosphatase 1B

pY – Fosforilação da tirosina, do inglês tyrosine phosphorylation

RAS – Sistema renina angiotensina, do inglês renin angiotensin system

Recetor Fc – Fragmento, cristalizável, do inglês fragment, crystallizable

RNA – Ácido ribonucleico, do inglês ribonucleic acid

RNA m – Ácido ribonucleico mensageiro, do inglês messenger ribonucleic acid

ROS – Espécies reativas de oxigénio, do inglês reactive oxygen species

RT – Retrotranscriptase, do inglês retrotranscriptase

RXR – Recetor retinóide X, do inglês retinoid X receptor

S6K1 – S6 cinase 1, do inglês S6 Kinase 1

SHP-1 – Proteína – tirosina- fosfatase -1, do inglês protein- tyrosine-phosphatase-1

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, do inglês acquired immunodeficiency syndrome

TG – Triglicerídeos, do inglês triglycerides

TNF α – Fator de necrose tumoral α , do inglês tumor necrosis factor

tPA – Ativador plasminogénio do tecido, do inglês tissue Plasminogen Activator

VHC – Vírus da hepatite C, do inglês hepatitis C virus

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana, do inglês human immunodeficiency virus

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade, do inglês very low density lipoprotein

Capítulo I

1. Introdução

A Síndrome metabólica baseia-se num conjunto de fatores de risco que predis põem o indivíduo para doenças do foro cardiovascular. A síndrome metabólica é reconhecida há pelo menos 80 anos e cresceu significativamente, desde então, tornando-se nos nossos dias uma preocupação para a população mundial. Devido ao risco acrescido de patologias cardiovasculares presente nestes indivíduos, torna-se importante arranjar estratégias ou formas de prevenção deste quadro clínico (Eckel *et al.*, 2005).

A síndrome é diagnosticada num indivíduo, se este apresentar três ou mais dos seguintes componentes, segundo os critérios da NCEP/ATP III (tabela 1). (Eckel *et al.*, 2005)

Tabela 1- Definição de Síndrome Metabólica, adaptado de (Eckel *et al.*, 2005)

NCEP: ATP III (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III), 2001
3 ou mais componentes
Obesidade central: perímetro abdominal > 102 cm (masculino), > 88 cm (feminino)
Hipertriglicemia: triglicerídeos $\geq 1,7$ mmol/L, 150 mg/L
Colesterol de alta densidade: <1,0 mmol/L (<40 mg/dL) (masculino), <1,3 mmol/L (<50 mg/dL) (feminino)
Hipertensão: pressão sanguínea $\geq 135/85$ mm Hg ou medicação
Glicemia em jejum: $\geq 6,1$ mmol/L (≥ 110 mg/dL) ou uso de fármacos antidiabéticos

As causas que levam ao crescimento epidemiológico desta patologia a nível global são o aumento de indivíduos com obesidade, a diminuição da prática de exercício físico diário, a dieta alimentar ser pouco equilibrada e o surgimento de estados proinflatórios (Eckel *et al.*, 2005).

O trabalho científico sobre síndrome metabólica irá focar-se num grupo de indivíduos em específico, que são os indivíduos infetados pelo vírus da

imunodeficiência humana (VIH), sendo um tema bastante atual e que precisa ser explorado.

Sabe-se que o VIH apareceu no início dos anos 80, nos Estados Unidos, já infetou pelo menos 60 milhões de indivíduos e causou mais de 25 milhões de mortes em todo o mundo. (Perez-Matute *et al.*, 2013)

Graças à evolução e desenvolvimento científico e farmacológico, que permitiu desenvolver a terapia tripla de alta atividade (HAART), conseguiu-se reduzir significativamente a mortalidade e morbilidade neste tipo de indivíduos.

Segundo a Associação Norte Americana de Médicos Veteranos, os indivíduos adultos infetados com VIH, apresentam elevado risco de desenvolver enfarte agudo do miocárdio, comparando com os indivíduos não infetados, tendo-se verificado efetivamente um elevado risco de hipertensão, hiperlipidemia e diabetes (Freiberg *et al.*, 2013; Deeks *et al.*, 2013).

Os objetivos deste trabalho de revisão sobre síndrome metabólica em indivíduos infetados por VIH são: verificar se existe, neste grupo de indivíduos, uma maior prevalência de síndrome metabólica e as causas que levam ao maior surgimento deste quadro patológico.

Ao longo do trabalho de revisão bibliográfica será analisado e verificado se este grupo de indivíduos tem maior risco de desenvolver síndrome metabólica. (Vu *et al.*, 2013; Bonfanti *et al.*, 2012) Se sim, tentar encontrar as causas possíveis: a infeção viral e o processo inflamatório (Vu *et al.*, 2013) e/ou a terapia HAART (inibidores da transcriptase reversa e os inibidores da protease) (Bonfanti *et al.*, 2012; Idiculla *et al.*, 2011; Vu *et al.*, 2013).

Com base na literatura científica atual publicada, irei fazer uma revisão bibliográfica sobre síndrome metabólica em indivíduos infetados por VIH através do motor de busca pubmed e do b-on, recolhendo e revendo os artigos científicos publicados nos últimos 10 anos.

2. Evolução histórica da síndrome metabólica

Em Medicina, uma síndrome designa um conjunto bem definido de achados clínicos (sinais e sintomas), que ocorrem em simultâneo num determinado indivíduo e numa frequência superior a que seria de esperar pelo acaso. O conjunto de elementos que constitui a síndrome metabólica recebeu várias designações ao longo do último século, nas quais se incluem o epónimo síndrome de Reaven, síndrome X, síndrome dismetabólica, síndrome plurimetabólica e síndrome de resistência à insulina. A descrição de cada uma destas síndromes clínicas diverge nos elementos ou critérios, mas todas apontam para o mesmo fenótipo dismetabólico.

Em 1923, o médico sueco Eskil Kylin foi o primeiro a descrever a relação entre hipertensão, hiperglicemia e gota (Rössner, 2009). Por sua vez, em 1956, Jean Vague, em França, publicou a associação de aterosclerose, diabetes, gota e litíase renal com obesidade central (Vague, 1956). Já Heller e Singer utilizaram a designação “síndrome metabólica” nas publicações em língua alemã dos seus estudos sobre doentes com dislipidemia. Enquanto para Heller os elementos constituintes desta síndrome eram a obesidade, a diabetes, a hiperlipoproteinemia, a gota e a esteatose hepática; enquanto para Singer eram incluídos os quatro primeiros, mais a hipertensão (Haller, 1977; Singer, 1977). Nos Estados Unidos da América (EUA), Phillips verificou a coexistência de alterações do metabolismo da glucose com hiperinsulinemia, hiperlipidemia e hipertensão, que conduziam a um aumento do risco de enfarte do miocárdio (Phillips, 1978). Contudo, só em 1988 é que Reaven discutiu o conjunto de achados metabólicos que configurava a síndrome X, propondo a resistência à insulina como figura central na fisiopatologia desta síndrome e como fator de risco para diabetes e doença cardiovascular (Reaven, 1988).

Apesar das várias designações usadas, no passado, a terminologia “síndrome metabólica” é utilizada atualmente de forma universal. A formalização da utilização deste termo ocorreu em 1998 durante a elaboração de um documento sobre diagnóstico e classificação da diabetes mellitus tipo II, por um painel de peritos para a Organização Mundial de Saúde (OMS) (Alberti e Zimmet, 1998). Contudo, os critérios propostos neste documento foram alvo de crítica e discussão, com tomadas de posição por parte de

várias entidades, como a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AAEC) e o Grupo Europeu para o Estudo de Resistência à Insulina (EGIR) (Balkau e Charles, 1999; Einhorn *et al.*, 2003). Por outro lado, nos EUA, foi publicada em 2001 a NCEP/ATPIII (National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III) como guia de orientação terapêutica da dislipidemia. Neste documento a síndrome metabólica era considerada como um alvo adicional, além da redução do LDLc (colesterol de baixa densidade), na redução do risco cardiovascular. Em 2005 a Federação Internacional da Diabetes (FID) publicou uma definição da síndrome que seguia a linha da NCEP/ATPIII (2001). Apesar das diferenças existentes nas várias definições que foram sendo publicadas, todas reconheciam como elementos fundamentais: a obesidade, adiposidade abdominal ou indicadores de resistência à insulina; a alteração do metabolismo da glucose; a hipertensão e a dislipidemia aterogénica. As diferenças residiam na forma como alguns dos elementos eram detetados na prática clínica e, em casos específicos, no ênfase que era dado a determinados critérios na definição da síndrome (tabela 2).

Tabela 2- Critérios de diagnóstico da síndrome metabólica, adaptado de (Day, 2007).

Componentes	OMS (modificado)	EGIR	NCEP (ATP III)	AAEC (modificado)	FID	AHA/ NHLBI
Resistência à insulina (RI)	Presente	Presente				
IFG(FPG) ou IGT(2h glucose no plasma)mmol/L	≥6,1 ≥7,8 ou DMT2	≥6,1	≥6,1	≥6,1 ≥7,8 (não DMT2)	≥5,6 ou Rx	≥5,6 ou Rx
Perímetro abdominal (cm)	>90 M >85 F	≥94 M ≥80 F	>102M >88 F		≥94M ≥80 F	>120M >88 F
IMC(Kg/m²)	>30			≥25		
Pressão arterial (mmHg)	≥140/90	≥140/90	≥130/85	≥130/85	≥130/85 ou Rx	≥130/85 ou Rx
Triglicerídeos (mmol/L)	≥1,7	>2,0	≥1,7	≥1,7	≥1,7 ou Rx	≥1,7 ou Rx
Colesterol HDL (mmol/L)	<0,9(1,0)	<1,0	<1,04 (<1,29)	<1,04 (<1,29)	≤1,03(≤1,29) ou Rx	≤0,9(≤1,1) ou Rx
Número de componentes de diagnóstico	RI ou IFG ou IGT com mais ≥ 2 outros componentes de diagnóstico	RI com mais ≥ 2 outros componentes de diagnóstico	≥ 3 componentes de diagnóstico	O diagnóstico depende dos resultados clínicos dos fatores de risco característicos da RI	Obesidade abdominal com mais 2 outros componentes de diagnóstico	≥ 3 componentes de diagnóstico

OMS: Organização Mundial de Saúde; EGIR: Grupo Europeu para o Estudo de Resistência à Insulina; NCEP/ATP III: National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III; AAEC: Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos; FID: Federação Internacional da Diabetes; AHA/NHLBI: American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute; IFG: glucose em jejum prejudicada; FPG níveis plasmáticos de glucose em jejum; IGT: tolerância à glucose prejudicada; F: sexo feminino; M: sexo masculino; RI: resistência à insulina; DMT2: diabetes mellitus 2; IMC: índice de massa corporal; colesterol HDL: colesterol de alta densidade; Rx: tratamento

Os critérios propostos pela NCEP/ATPIII (2001) para o diagnóstico de síndrome metabólica exigiam a presença de três dos cinco elementos, a saber: obesidade abdominal avaliada pelo perímetro abdominal (ajustado ao sexo do indivíduo); hipertrigliceridemia; concentração plasmática de HDLc (colesterol de alta densidade) diminuída; hipertensão; e diminuição da tolerância à glicemia em jejum, 110mg/dL, (sem exclusão de diabetes). Em 2004, ficou clarificado que os indivíduos que se encontrassem a realizar tratamento para a dislipidemia ou para a hipertensão poderiam ser incluídos, caso apresentassem os restantes critérios de diagnóstico. (Grundy *et al.*, 2004)

A utilidade clínica do diagnóstico de síndrome metabólica foi em certa parte dificultada pela existência de múltiplas definições. Neste sentido, foram enviados esforços com vista a unificar a definição, tendo sido criado um grupo de trabalho pela FID em 2009 com esse intuito (Alberti *et al.*, 2009). O documento resultante que tinha em vista a harmonização dos critérios, definia como critérios obrigatórios: HDLc, triglicerídeos, pressão arterial e glucose em jejum (idênticos aos do NCEP modificado); e excluía a obesidade como critério. Era ainda considerado como critério o perímetro abdominal, que deveria ser ajustado não só ao sexo, mas há população a que o indivíduo pertence.

Capítulo II

1. Critérios de diagnóstico de Síndrome metabólica e risco de doenças cardiovasculares

1.1 Obesidade abdominal

A obesidade abdominal que tem como principais causas o consumo de fritos e alimentos de alta densidade calórica e a inatividade física. (Eckel *et al.*, 2005; Kaur, 2014)

O tecido adiposo é constituído por adipócitos, preadipócitos estromais, células imunitárias e endoteliais. Este tecido tem a capacidade de responder rapidamente e dinamicamente a alterações provenientes do excesso de nutrientes com a hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos. (Kaur, 2014)

Com a obesidade há aumento progressivo do número de adipócitos, contudo este aumento não é acompanhado por aumento da vascularização deste tecido, conduzindo à sua hipóxia. A hipóxia é em certa medida responsável pela necrose e infiltração de macrófagos no tecido adiposo onde haverá, por sua vez, sobreprodução de metabolitos biologicamente ativos, conhecidos como as adipocitocinas, mediadores proinflamatórios como o fator de necrose tumoral α (TNF α), a interleucina-6 (IL-6), o inibidor do ativador do plasminogénio 1 (PAI-1) e a proteína C reativa (PCR) (tabela 3). (Kaur, 2014)

Tabela 3- Efeitos das adipocinas sobre a homeostasia vascular e a síndrome metabólica de resistência à insulina adaptado de (Lau *et al.*, 2005).

Adipocinas	Função/ Efeito
Adiponectina	Os níveis plasmáticos estão inversamente relacionados com a obesidade e resistência à insulina. Aumento da sensibilidade da insulina. Propriedades anti-aterogênicas.
Angiotensina	Maior desenvolvimento de hipertensão.
PCR	Aumento da expressão do PAI-1 e da atividade das células endoteliais. Os níveis de PCR estão relacionados com a síndrome metabólica e prevê o futuro das doenças cardiovasculares. Prevê o desenvolvimento de diabetes. Potencia hiperglicemia e ação pró-aterogênica.
IL-6	Aumenta a diferenciação dos pré-adipócitos. Diminui a transdução de sinal do recetor da insulina. Aumento de resistência à insulina sistêmica. Aumento da produção de PCR no fígado.
Leptina	Aumento de transporte de glucose. Inverte a resistência à insulina em lipodistrofia. Aumenta o tônus simpático e pressão sanguínea.
PAI-1	A expressão do PAI-1 é estimulada pelo TNF α , pela angiotensina II e pelos ácidos gordos livres. Inibe o sistema de fibrinólise.
Resistina	Aumenta a resistência à insulina no fígado e no músculo. Diminui a ação da insulina e captação de glucose.
TNF α	Diminuição da diferenciação dos adipócitos. Diminuição da transdução de sinal da insulina. Aumento de resistência à insulina sistêmica, lipólise e ácidos gordos livres.

PCR: proteína C reativa; IL-6: interleucina 6; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogénio 1; TNF α : fator de necrose tumoral.

As adipocitocinas estão implicadas em múltiplos processos, atuando a nível endócrino, autócrino e parácrino, nomeadamente: na sensibilização à insulina; no stress oxidativo; no metabolismo energético, na coagulação sanguínea e nas respostas inflamatórias que, por sua vez vão acelerar o processo de aterosclerose, ruptura de placas de ateroma e aterotrombose. (Kaur, 2014)

A acumulação de tecido adiposo na região abdominal gera circulação de ácidos gordos livres, na região intra-abdominal. O aumento de tecido adiposo no fígado vai fazer com que haja maior quantidade de ácidos gordos livres em circulação nessa região. Por outro lado, o excesso de ácidos gordos livres tem como consequência a indução de resistência à insulina, inibindo a atividade da insulina no transporte de glucose para o interior da célula, prejudica o funcionamento das células β pancreáticas e aumenta a produção de fibrinogénio e de PAI-1. (Kaur, 2014)

Em suma, o problema está no aumento de ácidos gordos livres e de adipocitocinas em circulação.

O $\text{TNF}\alpha$ é um mediador parácrino nos adipócitos, tem uma ação localizada e reduz a sensibilidade da insulina nos adipócitos. As evidências sugerem que o $\text{TNF}\alpha$ induz a apoptose dos adipócitos. (Kaur, 2014)

Os indivíduos com obesidade e insulino-resistentes apresentam níveis mais elevados de PCR no plasma, que é derivado da inflamação. (Kaur, 2014)

A IL-6 é lançada no tecido adiposo e no músculo esquelético, exerce uma ação pró-inflamatória no organismo e tem capacidade de suprimir a atividade da lipoproteína lipase. Esta é produzida pelos macrófagos e linfócitos T. (Kaur, 2014)

O PAI-1 é um inibidor da protease serina, que é secretado nos adipócitos intra-abdominal, nas plaquetas e no endotélio vascular. Exerce efeitos de inibição do ativador do plasminogénio do tecido (tPA), inibe o processo de fibrinólise, levando à aterotrombose. (Kaur, 2014)

Os níveis de PAI-1 estão aumentados nos indivíduos com obesidade abdominal e nos estados inflamatórios. (Kaur, 2014; Lau *et al.*, 2005)

A adiponectina exerce ação reguladora do metabolismo lipídico e da glucose, aumenta a sensibilidade da insulina, regula o apetite e o peso corporal e tem função protetora contra a inflamação crônica. Esta tem a capacidade de inibir as enzimas gluconeogénicas hepáticas, regula a taxa de produção de glucose endógena no fígado, aumenta o transporte de glucose nos músculos e melhora a oxidação dos ácidos gordos. Exerce uma ação antiaterogénica multifactorial, através da inibição da ativação endotelial, da redução da conversão de macrófagos em “foam cells” e inibição da proliferação no músculo liso e remodelação arterial que caracteriza o desenvolvimento da placa aterosclerótica madura. (Kaur, 2014)

A adiponectina tem uma associação inversa com os fatores de risco cardiovasculares (pressão sanguínea, LDLc e triglicérideos). Esta quando se encontra em baixa quantidade no sangue, hipoadiponectinemia, é associada à resistência à insulina (hiperinsulinemia) e ao desenvolvimento de diabetes mellitus. (Kaur, 2014)

A secreção e expressão da adiponectina podem estar reduzidas devido ao TNF α , que estimula a produção da IL-6 que por sua vez, esta inibe a secreção de adiponectina. (Kaur, 2014)

A leptina é uma adipocina que está envolvida na regulação da saciedade e ingestão energética. Os níveis de leptina no plasma encontram-se aumentados durante o desenvolvimento da obesidade e diminuídos durante a perda de peso. Os receptores da leptina estão localizados no hipotálamo e no tronco cerebral, exercendo controlo da saciedade, do gasto energético e da função neuroendócrina. Os indivíduos com excesso de peso e obesidade apresentam níveis mais elevados de leptina, logo não há supressão do apetite, resistência à leptina. (Kaur, 2014)

A leptina aumenta a pressão sanguínea através da ativação do sistema nervoso simpático. Os níveis elevados de leptina são explicados pelo o aumento do tónus simpático renal, que é observado nos indivíduos com obesidade. (Kaur, 2014)

A hiperleptinemia é fator de risco cardiovascular independente. (Kaur, 2014)

A resistina é uma adipocina que é expressa especificamente no tecido adiposo e induz diretamente resistência à insulina no músculo e no fígado. (Lau *et al.*, 2005)

1.2 Resistência à insulina

A resistência à insulina é definida como uma condição fisiopatológica pela qual a concentração normal de insulina já não é adequada para responder aos tecidos periféricos como o adiposo, o músculo e o fígado, causando diminuição da sinalização de transporte de glucose para o interior da célula, promovendo hiperglicemia e diabetes mellitus II. Esta condição faz com que as células β pancreáticas secretem mais insulina (hiperinsulinemia) para conseguir superar a hiperglicemia nos indivíduos insulino-resistentes. Embora a hiperinsulinemia possa compensar a resistência à insulina, conservando algumas das suas ações biológicas, como a manutenção da euglicemia, esta conduzirá a uma sobreexpressão da atividade da insulina nos tecidos que seriam normalmente sensíveis. A amplificação de algumas das ações da insulina em conjugação com a resistência a outras ações está na base das manifestações clínicas encontradas na síndrome metabólica. (Kaur, 2014; Eckel *et al.*, 2005)

O transporte normal da glucose efetua-se com a ligação da insulina ao recetor celular que promove a fosforilação do substrato recetor da insulina (IRS), depois há ativação da via fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), esta ativa a proteína cinase B ((PKB)/AKT), que vão promover a translocação do transportador 4 de glucose (GLUT4) na superfície celular. (Mukherjee *et al.*, 2013)

Os indivíduos com resistência à insulina podem não apresentar obesidade, mas normalmente a resistência à insulina está associada à obesidade, principalmente à obesidade abdominal/visceral. (Kaur, 2014)

O excesso de nutrientes promove resistência à insulina, através da ativação da via mammalian target of rapamycin (mTOR) (figura 1). Nesta via, há fosforilação da serina (pS) do IRS1 através da ativação do S6 cinase 1 (S6K1). A fosforilação da pS vai inibir o PI3K e com a inibição do PI3K, as proteínas AKT são inibidas, logo não há translocação do GLUT4 na superfície celular. Por outro lado, a desfosforilação do resíduo tirosina (pY) desativa a proteína IRS1. (Mukherjee *et al.*, 2013)

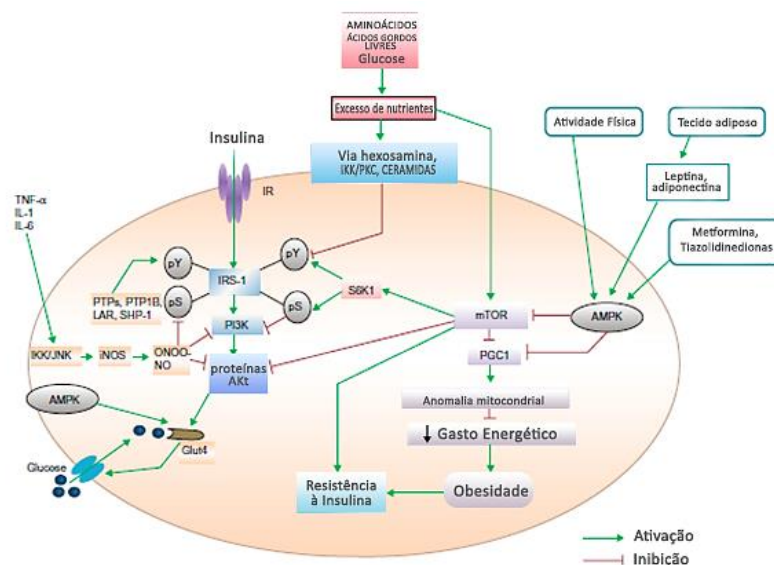


Figura 1- Vias mTOR/S6K1, AMPK e SHP-1 envolvidas na resistência à insulina, adaptado de (Mukherjee *et al.*, 2013). mTOR: Mammalian Target of Rapamycin; S6K1: S6 Kinase 1; AMPK: activated protein kinase; IR: insulin receptor; GLUT4: glucose transporter 4; PGC1: proliferator gama coativador-1; AKT/PKB: protein kinase B; PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase; IRS1: insulin receptor substrate-1; PTPs: proteins tyrosine phosphatase; PTP 1B: protein tyrosine phosphatase 1B; LAR: leukocyte antigen-related; SHP-1: protein-tyrosine-phosphatase-1; pY: tyrosine phosphorylation; pS: serine phosphorylation; IKK: inhibitor kappa B kinase; JNK: c-jun N-terminal kinase; iNOS: inducible nitric oxide synthase; NO oxide nitric; ONOO⁻: free radical peroxynitrite.

Os adipócitos ou macrófagos no tecido adiposo ou músculo esquelético produzem vários tipos de citocinas inflamatórias (TNF α , interleucina -1 (IL-1) e IL-6), estas ativam a via c-Jun N- terminal cinase (JNK) e o inibidor kappa B cinase (IKK). O IKK e o JNK inibem o pS do IRS1, elemento de sinalização da cascata da insulina, através da ativação da transcrição dos genes inflamatórios, como o óxido nítrico sintase indutível (iNOS), promovendo resistência à insulina. A ativação do iNOS conduz ao aumento de produção dos níveis de óxido nítrico, que leva à produção de radicais livres de peroxinitrito (ONOO⁻). Esses radicais livres causam S-nitrosilação ou nitração do IRS1, inibindo o PI3K que por sua vez leva à inibição das proteínas AKT. (Mukherjee *et al.*, 2013)

A ativação da via mTOR promove ainda a inibição da expressão do gene proliferador gama coativador-1 (PGC1), ao inibir este gene, reduz o gasto energético

mitocondrial, conduzindo ao desenvolvimento de obesidade, resistência à insulina. (Mukherjee *et al.*, 2013)

A ativação da adenosina monofosfato/adenosina monofosfato ativada pela proteína cinase (AMP/AMPK) pode aumentar o transporte de glucose para o interior da célula através da ativação da translocação do GLUT4. (Mukherjee *et al.*, 2013)

A via adenosina monofosfato ativada pela proteína cinase (AMPK) também tem um papel importante na resistência à insulina (figura 1): os recetores ativados por proliferadores de peroxissomas gama (PPAR γ) estão distribuídos nos macrófagos, miócitos e adipócitos. Os agonistas PPAR γ (as tiazolidinedionas), a atividade física, a leptina, a adiponectina e a metformina ativam o AMPK. A ativação do AMPK promove a inibição do iNOS e do mTOR, causas da resistência à insulina. (Mukherjee *et al.*, 2013)

A via SHP-1 (proteína-tirosina-fosfatase-1) na resistência à insulina (figura 1): o pY é determinante na transdução de sinal da insulina, neste sentido a PTP1B (proteína tirosina fosfatase 1B) e LAR (Leukocyte antigen- related) que contém o domínio SHP-1 promovem a resistência à insulina por desfosforilação dos resíduos tirosina no recetor da insulina (IRS). (Mukherjee *et al.*, 2013)

Os ácidos gordos livres aumentam a resistência à insulina (figura 2). Elevados níveis de ácidos gordos livres promovem aumento de metabolitos (ceramidas, acil-CoA e diacilglicerol (DAG)), esses metabolitos ativam as cinases serina/treonina (proteína cinase C (PKC), o inibidor KB cinase β (IKK β), o fator de transcrição nuclear KB (NFkB)). O DAG e as espécies reativas de oxigénio produzidas pelas ceramidas ativam o PKC, o IKK β e o NFkB, estes ativados vão inibir o IRS1/IRS2 e o PKB/AKT. Com o IRS1/IRS2 e o PKB/AKT inibidos, não há translocação do GLUT4 na superfície celular, pois não há entrada de glucose para o interior da célula. Como os níveis de glucose no interior da célula estão diminuídos, não há síntese de glicogénio. (Mukherjee *et al.*, 2013)

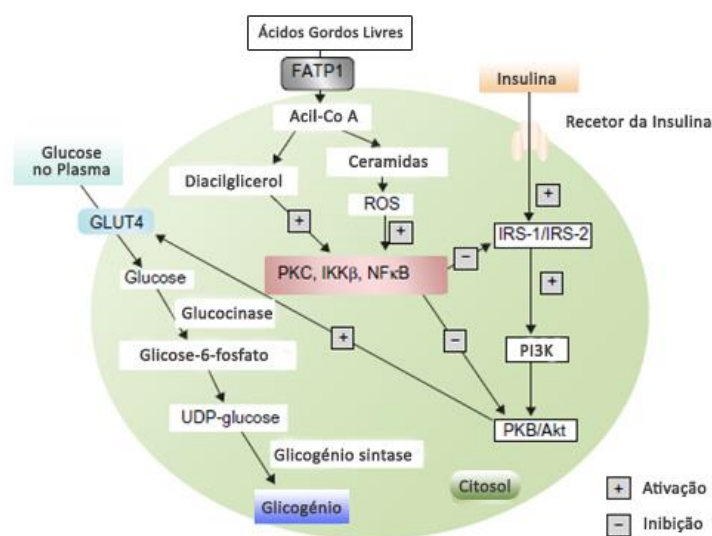


Figura 2- Inibição da translocação do GLUT4 devido à ação dos ácidos gordos livres, adaptado de (Mukherjee *et al.*, 2013). ROS: free radical reactive oxygene; FATP1: fatty acid-transport protein 1; GLUT4: glucose transporter 4; IRS1: insulin receptor substrate-1; IRS2: insulin receptor substrate-2; PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase; AKT/PKB: protein kinase B; UDP-glucose: uridine diphosphate-glucose; PKC: protein kinase C; IKK β : inhibitory KB kinase β ; NF κ B: nuclear factor KB.

Elevados níveis de ácidos gordos livres causam ainda lesões nas células β pancreáticas através do aumento de produção de NO (óxido nítrico). (Mukherjee *et al.*, 2013)

1.3 Dislipidemia

A dislipidemia é caracterizada por apresentar um conjunto de alterações qualitativas e quantitativas lipídicas, refletindo em perturbações na estrutura, no metabolismo e nas atividades biológicas de ambas as lipoproteínas aterogénicas (LDLc) e antiaterogénicas (HDLc), incluem uma elevação das lipoproteínas que contém a apolipoproteína B (Apo B), hipertriglicemia (triglicérideos $\geq 150\text{mg/L}$), aumento de

partículas pequenas de LDLc e diminuição do HDLc [<40 mg/dL (homem), <50 mg/dL (mulher)]. (Eckel *et al.*, 2005; Kaur, 2014)

A resistência à insulina conduz a uma dislipidemia aterogénica de várias formas. A insulina no seu funcionamento normal suprime a lipólise. Logo, se houver resistência à insulina, a sinalização da insulina estará prejudicada e como consequência haverá aumento da lipólise, aumento dos níveis de ácidos gordos livres. (Kaur, 2014)

No fígado, os ácidos gordos livres vão servir de substrato para a síntese de triglicerídeos. Os ácidos gordos livres também estabilizam a produção da apoproteína B (Apo B), aumentam a produção das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). (Kaur, 2014)

Normalmente, a insulina tem a capacidade de degradar a Apo B, mas esta depende da via PI3K para conseguir exercer essa capacidade. Portanto, se houver resistência à insulina a via PI3K fica inibida, logo há um aumento direto de produção de VLDL. A insulina ainda tem a capacidade de regular a atividade da lipoproteína lipase, limita a velocidade e é o maior mediador do clearance da VLDL. (Kaur, 2014)

Com a resistência à insulina, há maior quantidade de ácidos gordos livres em circulação, estes são conduzidos para o fígado e são armazenados na forma de triglicerídeos. Em seguida os triglicerídeos saem do fígado e há libertação das VLDL (estão em grande quantidade). Estes triglicerídeos vão andar em circulação e encontram-se ligados às VLDL. Mais tarde, os triglicerídeos das VLDL são trocados por grupos éster de colesterol com a ajuda da CETP (proteína de transferência de colesterol esterificado) e os triglicerídeos vão ligar-se ao HDLc, depois são capturados novamente para o fígado, onde vai haver rápido clearance de HDLc e aumento de triglicerídeos no plasma. O excesso de triglicerídeos liga-se ao LDLc e com a ajuda da enzima lipase, há formação de pequenas partículas de LDLc, pela qual vão promover a formação de placas de ateroma, pois as partículas pequenas de LDLc são mais aterogénicas e estão mais predispostas à oxidação e à entrada na parede arterial. (Kaur, 2014)

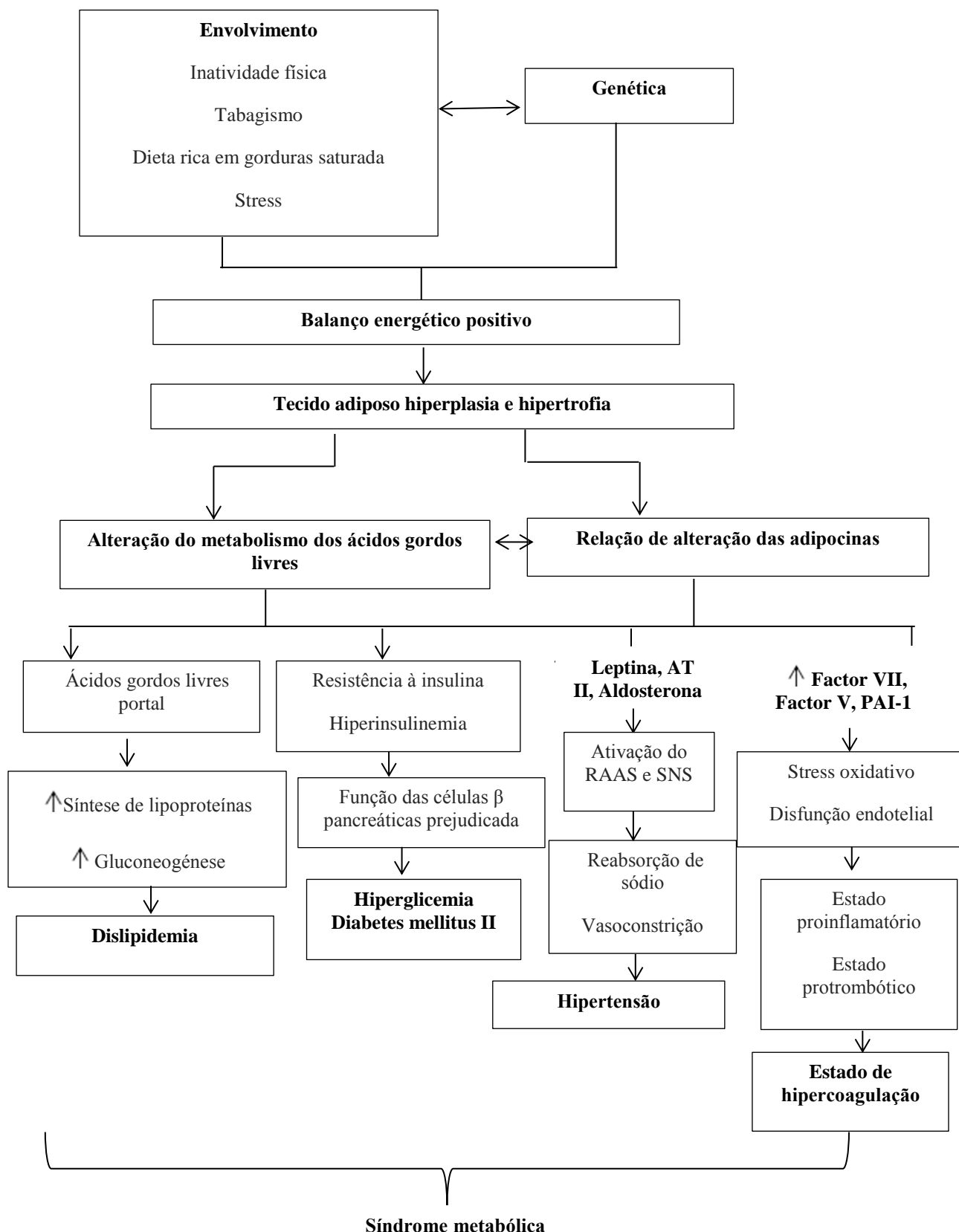
1.4 Hipertensão

A hipertensão é frequentemente associada a anormalidades metabólicas severas, à obesidade, à intolerância à glucose e à dislipidemia. (Kaur, 2014)

Estudos sugerem que a hiperglicemia e a hiperinsulinemia ativam o sistema renina angiotensina (RAS) por aumento da expressão do angiotensinogénio, angiotensina II (AT II) e do recetor AT1 (recetor da angiotensina II, tipo 1), que contribuem para o desenvolvimento da hipertensão nos indivíduos com resistência à insulina. Também se sabe que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia ativam o sistema nervoso simpático, havendo aumento da reabsorção de sódio a nível renal, aumento do débito cardíaco e resposta a nível arterial periférico com a vasoconstrição, resultando em hipertensão ($\geq 135/85$ mm Hg). (Eckel *et al.*, 2005; Kaur, 2014)

Foi descoberto recentemente, que os adipócitos podem produzir aldosterona em resposta à AT II, o que quer dizer que estes podem ser considerados um sistema em miniatura de renina angiotensina aldosterona. (Kaur, 2014)

O esquema que vem a seguir esquematiza os critérios de diagnóstico de Síndrome metabólica e risco de doenças cardiovasculares (esquema 1).



Esquema 1- Esquematização da síndrome metabólica, adaptado de (Kaur, 2014). (SNS: sistema nervoso simpático; RAAS: sistema renina angiotensina aldosterona; ATII: angiotensina II; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogénio-1).

Capítulo III

1. VIH

1.1 História do VIH

O VIH pertence à família *Retroviridae* e ao género *Lentivirus*. Pensa-se que o vírus VIH1 foi transmitido ao homem por zoonose, a partir do vírus da imunodeficiência dos símios dos chimpanzés (SIVcpz), bem como o VIH2 a partir do vírus da imunodeficiência dos símios dos macacos (SIVsmm). Os animais (macacos, chimpanzés) ao habitarem nos meios rurais do continente Africano, podem ter infetado o Homem. As migrações dos indivíduos dos meios rurais para a cidade contribuíram para a propagação do VIH, tornando-se uma pandemia em meados do século XX. (Gallo *et al.*, 1984; Sharp *et al.*, 2001; Hahn *et al.*, 2000)

Em 1981, nos Estados Unidos da América, surgiram os primeiros casos de infeção por VIH, cinco indivíduos apresentavam pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Achou-se estranho a ocorrência desta infeção, uma vez que estes indivíduos eram saudáveis (não tinham nenhuma imunodeficiência), do sexo masculino e jovens, não se conheciam e não tinham nada em comum, a não ser o estilo de vida, nomeadamente serem homossexuais. (Gottlieb *et al.*, 1981b; Gottlieb *et al.*, 1981a)

Depois surgiram vários casos clínicos semelhantes, onde apareciam com outras doenças crónicas e neoplasias associadas à infeção por VIH, como a linfadenopatia generalizada persistente, o sarcoma de Kaposi e o linfoma não-Hodgkin. (Hymes *et al.*, 1981; Gottlieb *et al.*, 1981b)

As análises destes doentes verificam que estes tinham baixo número de linfócitos T CD4⁺, confirmando, assim, a imunodeficiência e a suscetibilidade a outras infeções e surgimento de neoplasias. (Gottlieb *et al.*, 1981b; Gottlieb *et al.*, 1981a; Hymes *et al.*, 1981)

Nos anos 90, a transmissão do VIH ocorreu em todo o mundo, tendo um impacto em todos os países. Nos Estados Unidos, os esforços de prevenção já tinham sido bem sucedidos para a redução da transmissão do VIH. A adoção de medidas de prevenção conseguiu reduzir muito a transmissão sexual entre indivíduos. Mais recente, com os

avanços terapêuticos, também se conseguiu reduzir a transmissão da mãe para o recém-nascido.

No entanto, nos Estados Unidos, a SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) foi diagnosticada em 548 mil pessoas, onde 343 mil morreram. A infecção pelo VIH tornou-se a principal causa de morte em indivíduos com idades entre 25 e 44 anos. Estima-se que 650 mil a 950 mil indivíduos vivem com a infecção pelo VIH. Este, em todo o mundo continua a espalhar-se rapidamente, principalmente em populações pobres da África, Ásia e América do Sul e Central. (Jaffe *et al.*, 1983; Gottlieb *et al.*, 1981a)

1.2 Evolução da classificação dos estados da infecção por VIH

A infecção por VIH causa vários problemas clínicos. Na fase inicial temos a infecção primária por VIH, depois esta pode desenvolver o estado de doença (SIDA) e morte do indivíduo. O indivíduo para evoluir para o estado SIDA pode demorar 10 ou mais anos (Mindel e Tenant-Flowers, 2001).

O Centro de Controlo da Doença (CDC) nos Estados Unidos desenvolveu uma classificação para definir os estados da infecção por VIH tendo por base os sinais e sintomas clínicos, a presença de certas condições e resultados de investigação e o grau de imunossupressão (contagem dos linfócitos T CD4).

Em 1992, segundo o CDC classificou SIDA para indivíduos infetados por VIH com contagem de linfócitos T CD4 $<200 \times 10^6$ células/L e a infecção era dividida em quatro grupos: Grupo I: Infecção primária por VIH; Grupo II: Fase assintomática; Grupo III: Linfadenopatia generalizada persistente; Grupo IV: Infecção sintomática. O grupo IV ainda é subdividido [A (síndrome do VIH (SIDA) e constituição da doença), B (encefalopatia VIH (SIDA) e doença neurológica), C1 (maiores infeções oportunistas, específicas da SIDA), C2 (menores infeções oportunistas) e D (cancros específicos da SIDA)]. (Mindel e Tenant-Flowers, 2001)

Em 1993, os sintomas clínicos podiam ser classificados segundo o grau de gravidade de A a C e de 1 a 3 com a contagem de linfócitos T CD4 (tabela 4) e as

infecções oportunistas eram associadas à infecção por VIH, que ainda hoje constituem os critérios de definição de SIDA (tabela5). (Mindel e Tenant-Flowers, 2001)

Tabela 4- Classificação dos estados de infecção por VIH, segundo CDC em 1993, adaptado de (Mindel e Tenant-Flowers, 2001).

Contagem de linfócitos T CD4+			
Estados da infecção por VIH	(1)	(2)	(3)
	>500	200-499	<199
(A) Assintomático, inclui os grupos I, II, III	A1	A2	A3
(B) Sintomático, não A ou não C	B1	B2	B3
(C) Condições que definem SIDA	C1	C2	C3

Tabela 5 - Infecções oportunistas associadas à infecção por VIH que constituem os atuais critérios de definição da SIDA, segundo CDC (1993), adaptado de (Mindel e Tenant-Flowers, 2001)

Infeção	Doença
Infecções por protozoários	Toxoplasmose Criptosporidose com diarreia mais do que 1 mês Isosporíase com diarreia de duração igual ou superior a 1 mês
Infecções por fungos	Candidose esofágica, traqueal, brônquica ou pulmonar Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> Criptococose extrapulmonar Coccidioidomicose extrapulmonar Histoplasmosse extrapulmonar
Infecções víricas	Citomegalovírus com exclusão da doença hepática, esplénica ou ganglionar Herpes simplex mucocutâneo, com ulcerações mais de 1 mês, ou bronquite, pneumonite ou esofagite Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Infecções bacterianas	Infecção por <i>Mycobacterium avium</i> disseminada Infecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Pneumonia bacteriana recorrente (mais do que 2 episódios em 12 meses) Septicemia por Salmonela (não tífica), recorrente
Neoplasias oportunistas	Sarcoma de Kaposi Linfoma de Burkitt, imunoblástico, primário, do SNC (sistema nervoso central) Carcinoma invasivo do colo do útero
Outras condições	Encefalite por VIH (demência) Síndrome de emaciação

1.3 Estrutura do VIH

O VIH apresenta um diâmetro de 100 nm e é constituído por um invólucro, por uma matriz e por uma nucleocápside. (figura 3)

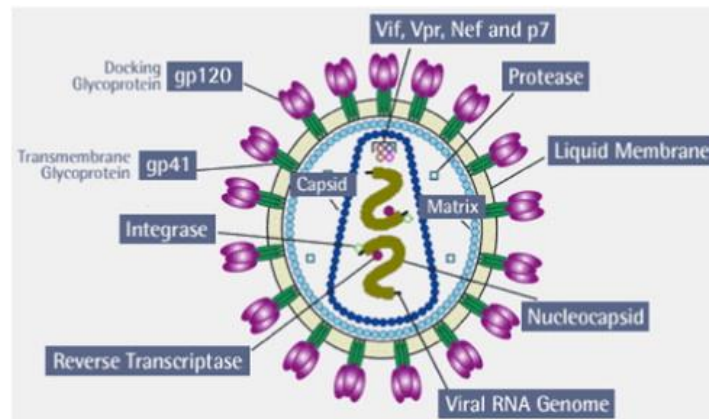


Figura 3– Estrutura do VIH, adaptado de (Lau *et al.*, 2014).

O invólucro apresenta uma bicamada lipídica, formada a partir da membrana da célula do hospedeiro, onde se ligam as proteínas de superfície.

As proteínas de superfície são codificadas pelo gene Env (glicoproteína do invólucro), sendo compostas por duas subunidades: a subunidade maior é constituída por uma glicoproteína de superfície (gp120/SU) que é responsável pela adesão da partícula vírica à célula hospedeira, e a subunidade menor é constituída por uma glicoproteína transmembranar (gp41/TM) que possui o péptido de fusão que promove a fusão entre as células infetadas e as células CD4 vizinhas, permitindo formar células grandes multinucleadas. (figura 3) (Lyerly *et al.*, 1987; Simmons *et al.*, 1996; Gupta *et al.*, 1989)

Estas proteínas de superfície vão estar mais expostas ao ataque imunológico humoral do organismo infetado. (Lyerly *et al.*, 1987; Simmons *et al.*, 1996; Gupta *et al.*, 1989)

A cápside é constituído pela proteína p24 (CA), que tem como função a proteção da nucleocápside vírica (proteínas p6 e p7- NC) e por sua vez a proteção do genoma viral. (Dube *et al.*, 2003)

O genoma viral é constituído por duas cadeias de RNA (ácido ribonucleico) simples com polaridade positiva e por enzimas víricas: protease (p11, pr), retrotranscriptase (p66/p51, RT) e a integrase (p31, IN). (figura 3) (Dube *et al.*, 2003)

A matriz encontra-se entre o core e a nucleocápside, possui a proteína p17 (MA) e confere a proteção do virião. (figura 3)

1.4 Ciclo de replicação viral

Para o VIH conseguir replicar-se, este necessita essencialmente das células e fatores solúveis do hospedeiro. (Emerman e Malim, 1998)

O VIH apresenta uma enorme facilidade de se ligar e penetrar nas células alvo, permitindo atingir a máxima replicação. (Emerman e Malim, 1998)

Processo de replicação viral (tabela 6 e figura 4): 1- adesão aos recetores das células CD4, pois apresentam afinidade para a gp 120; 2- interação da glicoproteína SU com o recetor das células CD4, para que haja uma maior aproximação à membrana citoplasmática celular; 3- ligação da glicoproteína com as células CD4 e presença de corecetores de quimiocinas CCR5 (com afinidade para os macrófagos e aparece no início da infeção) e CXCR4 (com afinidade para os linfócitos, e aparece nas fases mais tardias da infeção) são importantes para a fusão das membranas e para entrada do vírus nas células alvo; 4- transcrição reversa (conversão do RNA vírico em DNA pró-vírico de cadeia dupla); 5- integração (DNA pró-vírico é transportado para o núcleo e a enzima integrase catalisa e ajuda a integrar nos cromossomas celulares); 6- transcrição (do DNA pró-viral em RNA mensageiro viral); 7- translação do RNAm viral em proteínas virais; 8- libertação do vírus; 9- clivagem dos polipéptidos. (Swan e Torbett, 2006; Este *et al.*, 1999; Emerman e Malim, 1998)

Tabela 6 – Ciclo de replicação e os alvos terapêuticos

Etapas da replicação	Alvos terapêuticos
Ligação ao recetor CD4	Inibidores de ligação (gp 120)
Ligação ao correceptor CCR5 ou CXCR4	Inibidores da adesão
Fusão	Inibidores da fusão
Transcrição reversa	Inibidores nucleosídeos e não nucleosídeos da transcriptase reversa
Integração	Inibidores da integração
Transcrição	Inibidores da maturação
Translação	
Libertação do vírus	Inibidores da libertação
Clivagem dos polipéptidos	Inibidores da protéase

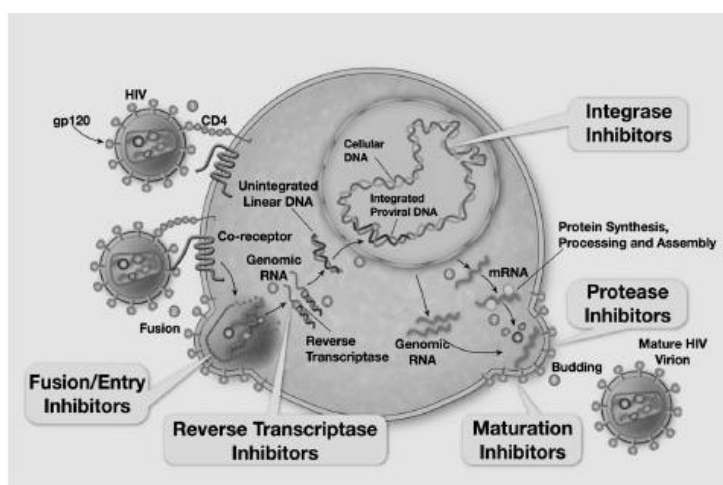


Figura 4 - Etapas da replicação e alvos terapêuticos, adaptado de (Palmisano e Vella, 2011)

1.5 Interação do vírus – hospedeiro

O vírus adsorve /infeta as células de Langerhans, células dendríticas dos tecidos, usando o co-recetor CCR5 (C-C recetor quimiocina tipo 5) e DC-SIGN (Dendritic Cell–Specific Intercellular adhesion molecule –3–Grabbing Non–integrin) expressos nestas

células (maior transmissibilidade de estirpes R5). As células dendríticas com VIH promovem disseminação para os órgãos linfóides da região onde, mediante contacto, na zona T, entre as células dendríticas, como células apresentadoras de antigénio e os linfócitos T CD4⁺ que recirculam nesta zona, o vírus infeta estas células.

Os vírus em circulação ou produzidos localmente adsorvem e são retidos pelas células dendríticas foliculares, por adsorção, aos recetores Fc (fragment, crystallizable) ou de complemento, de complexos de vírus-anticorpo ou de vírus-anticorpo-complemento, a partir das quais são eficazmente infetados os linfócitos T que recirculam nos folículos. Em ambas as situações, os linfócitos T CD4⁺ são ativados quer por antigénio quer por contacto com o vírus. Nesta disseminação do vírus aos linfócitos T CD4⁺, tem papel relevante a indução pelo VIH da produção, por células dendríticas e monócitos, de quimiocinas que atraem e localizam os linfócitos T CD4⁺ alvo. (Santos *et al.*, 2007)

Capítulo IV

1. Síndrome metabólica, HAART e Infecção

1.1 VIH, Inflamação e Síndrome Metabólica

Tanto a apoptose, a resistência à insulina, como o início do processo de aterogénese são influenciados pela inflamação crónica. Esta associa-se a um aumento de citocinas pró-inflamatórias que, por sua vez, contribuem para a indução da replicação do VIH. (Garg *et al.*, 2003; Dandona *et al.*, 2009)

A resistência à insulina é o ponto de encontro entre síndrome metabólica e inflamação crónica. (Garg *et al.*, 2003; Dandona *et al.*, 2009)

Os indivíduos com VIH apresentam inflamação crónica e stress oxidativo. Com isto, é normal que estes indivíduos tenham níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, PCR, TNF- α).

O aumento das citocinas IL-6, PCR, TNF- α leva ao desenvolvimento de síndrome metabólica nos indivíduos com VIH. (Yudkin *et al.*, 2004; Rexrode *et al.*, 2003; Montague *et al.*, 1998; Arner, 1995; Arner, 2005; Ruan e Lodish, 2003; Soriano-Guillen *et al.*, 2008; Drain *et al.*, 2007; Rutter *et al.*, 2004; Dandona *et al.*, 2007; Francisco *et al.*, 2006; Pasceri *et al.*, 2000; Ridker, 2003)

Os níveis elevados de IL-6 promovem lesão aterosclerótica. A IL-6 está associada ao desenvolvimento de hiperinsulinemia e hiperglicemia, interferindo no metabolismo lipídico e glucídico, através da estimulação da lipólise, com inibição da lipoproteína lipase (LPL), aumento da libertação de ácidos gordos livres e glicerol, bem como por redução da expressão de IRS-1 e GLUT-4 a nível hepático e muscular. Esta citocina pró-inflamatória está envolvida na resistência à insulina. (Yudkin *et al.*, 2004; Rexrode *et al.*, 2003)

O TNF- α promove a inibição da lipogénese com reduzida expressão das LPL, do GLUT-4, da acetil-CoA sintetase e aumento da lipólise. Promove a insensibilidade à insulina que é causada pela redução da expressão do GLUT-4. A reduzida expressão do GLUT-4 e o aumento da TNF- α , vão promover a glucogénese hepática e a redução da eliminação da glucose no fígado e músculo esquelético, gerando hiperinsulinemia e hiperglicemia. Esta citocina ainda promove a lipólise e aumento dos ácidos gordos livres. (Montague *et al.*, 1998; Arner, 1995; Arner, 2005; Ruan e Lodish, 2003)

A PCR é uma proteína de fase aguda, exerce uma ação pró-aterogénica através da ativação do PAI-1, que inibe a fibrinólise e potencia hiperglicemia através da redução da expressão do IRS e do GLUT-4. (Soriano-Guillen *et al.*, 2008; Drain *et al.*, 2007; Rutter *et al.*, 2004; Dandona *et al.*, 2007; Francisco *et al.*, 2006; Pasceri *et al.*, 2000; Ridker, 2003)

Estas citocinas pró-inflamatórias ao promoverem resistência à insulina e aumento dos ácidos gordos livres também vão contribuir para o desenvolvimento da dislipidemia, pois a resistência à insulina promove o aumento de ácidos gordos livres em circulação (ativação da lipólise) que terão como consequência o aumento dos TG (triglicerídeos) e LDLc e redução do HDLc.

Pode-se então, referir que a síndrome metabólica poderá estar relacionada com a infeção VIH. (Grinspoon e Carr, 2005)

1.2 Terapia antiretroviral e Síndrome Metabólica

1.2.1 História da terapia antiretroviral

A terapia antiretroviral é constituída por fármacos antiretrovirais que inibem uma das fases do ciclo de vida viral, impedindo a replicação do vírus.

O tratamento antiretroviral iniciou-se com o aparecimento da Zidovudina atuando como inibidor da transcriptase reversa. Este fármaco já tinha sido descoberto, em 1964, com objetivo de ser utilizado no tratamento do cancro. (Fischl *et al.*, 1987)

Através da descoberta do primeiro fármaco antiretroviral, abriram-se portas para a investigação de novos fármacos, que foi o caso dos inibidores da transcriptase reversa nucleotídea (ITRN), a Didanosina (1991) e a Zalcitabina (1992). Hoje, como ITRN, temos a Entricitabina, a Estavudina, a Lamivudina, o Abacavir, o Tenofovir e mais recente o Festinavir. (Collier *et al.*, 1993; Saag, 2012)

Em 1995, surgiu outro grupo de fármacos, os inibidores da protéase (IP) do vírus, o Saquinavir. Este grupo de fármacos permitiu reduzir os viriões plasmáticos com recuperação do sistema imunológico e aumento da quantidade de linfócitos T CD4⁺. (Palella *et al.*, 1998; Gortmaker *et al.*, 2001)

Em 1996, apareceu a terapia HAART e foi um grande sucesso, pois permitiu obter um melhor controlo virológico e preservação do sistema imunológico, que fez com que houvesse menor mortalidade e morbilidade dos indivíduos infetados com VIH e reduzir significativamente o risco de transmissão do VIH. (Garg *et al.*, 2003; Deeks *et al.*, 2013; Paruthi *et al.*, 2013).

A terapia HAART permite fazer uma combinação tripla com 2 ITRN+ 1 IP ou 2 ITRN + 1 ITRNN, com objetivo de superar as falhas terapêuticas por resistência vírica. Os ITRNN e ITRN vão atuar na fase inicial da replicação através da inibição da enzima transcriptase reversa. Os inibidores da protéase vão atuar na última fase da replicação viral, através da inibição da protéase viral. (Valente *et al.*, 2005; Garg *et al.*, 2003)

Em 1998, surgiu um novo grupo, os inibidores da transcriptase reversa não nucleotídea (ITRNN), o Efavirenze. Depois do Efavirenze, e mais recentemente, apareceram outros ITRNN, como a Nevirapina, a Delavirdina, a Etravirina e a Rilpivirina. (Arner, 2005)

Surgiram mais IP, como o Nelfinavir, o Ritonavir, a Darunavir, a Tipranavir, a Atazanavir, o Darunavir e o Fosamprenavir. (Thompson *et al.*, 2012)

A Em 2000, apareceram os inibidores da Fusão, que inibem a adesão do vírus ao receptor CD4, o Enfuvirtide. (Burton, 2003)

Em 2007, foi introduzido outro grupo de fármacos, os inibidores da integrase, o Raltegravir. Este grupo de fármacos inibe a ação da enzima integrase, impedindo a introdução do DNA do VIH no DNA humano. Neste mesmo ano, também surgiram os inibidores dos corretores CCR5, o Maraviroc.

1.2.2 Mecanismos de toxicidade da terapia HAART

A terapia HAART foi introduzida com objetivo de superar as falhas terapêuticas. Contudo com a utilização desta, tem-se verificado mais casos de diabetes em indivíduos com VIH. (Mandina Ndona *et al.*, 2012; Mohammedi *et al.*, 2011; Gortmaker *et al.*, 2001; Samaras *et al.*, 2009; Cahn *et al.*, 2010)

Segundo as publicações, os IP causam alterações no metabolismo da glucose e no metabolismo lipídico. Estas alterações metabólicas incluem o aumento em circulação de LDLc, TG, CT (colesterol total), resistência à insulina e hiperglicemia, bem como o decréscimo dos níveis de HDLc. (tabela 7) (Paruthi *et al.*, 2013; Duro *et al.*, 2013; Caron *et al.*, 2001)

Tabela 7- Terapia HAART, reações adversas e consequências, adaptado de (Nolan *et al.*, 2008; Perez-Matute *et al.*, 2013; Leonard e McComsey, 2005).

Grupo de fármacos	Reações adversas	Consequências
ITRN	Toxicidade mitocondrial: hiperlactatemia sintomática, náuseas, emese, dor abdominal, fadiga extrema, mialgia, taquicardia, dispneia e baixo peso. Reações de hipersensibilidade: sintomas gastrointestinais; possível envolvimento respiratório e exantema na pele. Toxicidade renal; pancreatite; anemia.	Lipoatrofia; aumento do LDLc; resistência à insulina.
IP	Pancreatite; hepatotoxicidade; intolerância gastrointestinal (diarreias); nefrolitíase; disfunção renal.	Dislipidemia (aumento dos triglicerídeos, colesterol total, LDLc); resistência à insulina; lipohipertrofia.
ITRNN	Hepatotoxicidade; rash; febre; eosinofilia periférica. Reações de hipersensibilidade: lesão hepática aguda fulminante/erupções cutâneas severas.	

ITRN- Inibidores da transcriptase reversa nucleotídea; IP- Inibidores da protease; ITRNN- Inibidores da transcriptase reversa não nucleotídea.

As alterações causadas pelos IP no metabolismo da glucose são: a ligação dos IP ao GLUT-4, comprometendo o transporte da glucose para o interior da célula, e a redução da expressão do IRS-1 nos tecidos hepático e muscular, impedindo a ação da insulina na célula. (Duro *et al.*, 2013; Caron *et al.*, 2001)

Em relação ao metabolismo lipídico, os IP inibem o CRABP-1 (proteína citoplasmática ligante de ácido retinóico tipo 1), que por sua vez, inibe o RXR (receptor retinóide X) e do PPAR- γ , conduzindo à diminuição da diferenciação e proliferação e aumento da apoptose dos adipócitos periféricos (este mecanismo é descrito de forma detalhada mais à frente). (Duro *et al.*, 2013; Caron *et al.*, 2001)

Os IP ainda exercem alguma toxicidade mitocondrial: inibem o processamento da protease mitocondrial, há aumento da acumulação de Ca^{2+} (iões de cálcio) na mitocôndria, produção de radicais livres de oxigénio (causam danos no DNA, proteínas,

hidratos de carbono, comprometendo a função celular) e apoptose. (Perez-Matute *et al.*, 2013)

Em relação aos ITRN, suspeita-se que estes exerçam maior toxicidade mitocondrial: inibem o DNA polimerase- γ , causam disfunção da cadeia respiratória, inibem diretamente os complexos (I, IV) da cadeia transportadora de eletrões, há diminuição dos níveis de ATP (adenosina trifosfato), diminuição da translocação ADP/ATP (adenosina difosfato/adenosina trifosfato), produção de radicais livres de oxigénio (distúrbios bioenergéticos mitocondriais, diminuição do tamanho e quantidade de adipócitos, lipoatrofia) e a oxidação dos ácidos gordos vai estar impedida. (tabela 7) (Perez-Matute *et al.*, 2013)

No caso, dos ITRNN, coloca-se a hipótese destes exercerem toxicidade mitocondrial: promove disfunção da cadeia mitocondrial, diminuição do ATP, produção de radicais livres e apoptose. (Perez-Matute *et al.*, 2013)

1.2.3 Tratamento HAART e o processo inflamatório

Os indivíduos que recebem terapia antiretroviral, apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios. Alguns destes biomarcadores estão associados ao elevado risco de surgimento de outras patologias (doença cardiovascular, cancro, doença renal e hepática, osteopenia ou osteoporose e doença neurocognitiva) podendo, desta forma, causar mortalidade. Destes biomarcadores, alguns mediadores imunes refletem uma ativação crónica do sistema imune inato. (esquema 2) (Deeks *et al.*, 2013)



Esquema 2- Infeção por VIH como doença crónica, adaptado de (Deeks *et al.*, 2013).

Por exemplo, um indivíduo que receba tratamento antiretroviral apresenta concentrações elevadas de citocina inflamatória IL-6, que prevê risco elevado de mortalidade. (Deeks *et al.*, 2013)

Outros biomarcadores solúveis, como o CD14 e CD163, são libertados pelos monócitos ou macrófagos, após a ativação destes no plasma. Os níveis elevados de CD14 estão associados ao elevado risco de mortalidade, e o aumento dos níveis de CD163 está associado ao aumento de risco de inflamação da artéria coronária e de arterosclerose. (Deeks *et al.*, 2013)

O biomarcador inflamatório CD16+ libertado pelos monócitos também está associado ao elevado risco de progressão de doença da artéria coronária. (Deeks *et al.*, 2013)

O sistema imunológico adaptativo tem um papel importante no prognóstico da doença e durante o tratamento da doença. A taxa de células T CD4+ durante o tratamento antiretroviral varia. Alguns destes indivíduos que fazem tratamento, não conseguem alcançar níveis normais (superior a 500 células/ μ L). Os fatores de risco que prejudicam a recuperação e a contagem de células T CD4+, antes do tratamento, são as coinfeções com outros vírus, tais como o vírus da hepatite C, o envelhecimento do indivíduo e talvez outros fatores virais. (Deeks *et al.*, 2013)

O INF- α tem um grande papel na sinalização da doença inflamatória crónica. Esta ainda pode ter efeito na produção ou entrada de vírus (sem infeção produtiva) em piroptose, que é um processo altamente inflamatório, que pode causar morte de células e afetar as células vizinhas. A frequência com que as células T são ativadas durante o tratamento crónico é elevada, estando esta relacionada com a carga viral e com o ritmo de situação de reconhecimento imunológico. Embora o marcador, INF- α , não tenha grande efeito na previsão global de morbilidade e mortalidade, pois não é tão forte como os biomarcadores inflamatórios do sistema imunológico inato. (Deeks *et al.*, 2013)

Outros biomarcadores, neste caso, os da hipercoagulação, estão também aumentados em indivíduos infetados com VIH e com tratamento antiretroviral, pois encontram-se relacionados com o risco de progressão da doença. (Deeks *et al.*, 2013)

Os D-dímeros e o fibrinogénio, em menor grau, estão associados com o aumento de risco de doença cardiovascular. No caso, dos lipopolissacarídeos, o biomarcador de translocação microbiana encontra-se aumentado nos indivíduos infetados com VIH, pois há ativação dos processos de coagulação (quem sabe, a via de expressão do fator de ativação de tecido dos monócitos) que podem conduzir à coagulação sistémica, a danos no tecido ou mesmo à doença. A disfunção hepática é conduzida pela alteração de produção de fatores de coagulação e de eliminação de lipopolissacarídeos que tem importância neste processo.

1.2.4 Terapia HAART e Dislipidemia

Nos últimos anos, várias formas de distúrbios lipídicos têm sido associados a infeções crónicas e agudas de diferentes etiologias (bacterianas, víricas e parasitárias). A infeção por VIH estava associada a um aumento dos níveis de triglicerídeos e redução do CT, do LDLc e do HDLc (Duro *et al.*, 2013; Hoffmeister *et al.*, 2001; Feingold *et al.*, 1993).

A duração do tratamento, as interações farmacológicas, a idade, o sexo, a raça e o estado imunológico são fatores determinantes para um indivíduo desenvolver, ou não, dislipidemia (Duro *et al.*, 2013).

Os IP desenvolvem dislipidemia, dado que estes fármacos apresentam similaridades com o local de ligação da proteína viral (protéase) e estas proteínas estão envolvidas no metabolismo lipídico. Por exemplo, a CRABP-1 (Duro *et al.*, 2013; Morse e Kovacs, 2006; Hellerstein *et al.*, 1993; Grunfeld *et al.*, 1992) mostra uma sequência C-terminal que tem homologia de 58% com a região catalítica da protéase do VIH. A inibição da CRABP-1 pelos IP induz a redução de síntese de ácido 9-cis retinóico, que é ativador do RXR, e do PPAR- γ . Ainda a inibição da CRABP-1 promove a diminuição da diferenciação, redução da proliferação e aumento da apoptose dos adipócitos periféricos. Como consequência, haverá diminuição dos depósitos de triglicerídeos e aumento dos ácidos gordos livres no plasma. A LRP (proteína relacionada com o recetor das LDL) presente nas células endoteliais e no fígado. Esta apresenta 63% similaridade com a região catalítica da protéase do VIH. A LRP é um recetor hepático que promove a remoção das lipoproteínas com a apoproteína (Rocha *et al.*) E, ricas em triglicerídeos,

como as quilomícron e as VLDL. A inibição desta terá como consequência um aumento paralelo do CT e dos TG, pois as lipoproteínas com Apo E continuam em circulação. (Duro *et al.*, 2013)

Um estudo (Duro *et al.*, 2013) realizado no Hospital de Joaquim Urbano, na cidade do Porto, para avaliar as alterações do perfil lipídico pela terapia antiretroviral em indivíduos infetados por VIH.

Para a realização do estudo foram selecionados 124 indivíduos (71 indivíduos são a população em estudo e 53 são a população controlo). (Duro *et al.*, 2013)

A população em estudo apresenta menor contagem de CD4⁺ (333 células/μL), mais anos de diagnóstico e maior carga viral (16,0 RNA cópias/mL ($\times 10^3$)). Esta ainda foi dividida em três possibilidades terapêuticas: dois inibidores da transcriptase reversa nucleotídea com mais um inibidor da transcriptase reversa não nucleotídea (21; 30%); dois inibidores da transcriptase reversa nucleotídea com mais um inibidor da protease (38; 53%); um inibidor da transcriptase reversa nucleotídea com mais um inibidor da protease e um inibidor transcriptase reversa não nucleotídea (12; 17%). (tabela 8)

Tabela 8- Caracterização da população (n=124) em estudo e controlo (antes de iniciar a terapia), adaptado de (Duro *et al.*, 2013).

	Control (n=53)	Study (n=71)	p
Female, n (%)	18 (34)	14 (20)	0.073 ¹
Male, n (%)	35 (66)	57 (80)	
Age, med (IQR)	37 (33–45)	40 (34–45)	0.133 [§]
Race: Caucasian, n (%)	53 (100)	71 (100)	
CD4 ⁺ count (cell/μL), med (IQR)	521 (435–733)	333 (147–463)	<0.001
Viral load (RNA copies/mL) ($\times 10^3$), med (IQR)	11.2 (3.6–25.6)	16.0 (1.2–45.0)	0.745 [§]
Year of diagnosis, med (IQR)	2003 (2003–2004)	1999 (1998–2002)	<0.001
Year of starting treatment,		2001 (29; 41)	
Year (n; %)		2002 (42; 59)	
Previous ARV (mono or bitherapy), n (%)		40 (56)	
HAART:		71 (100)	
2 NRTI + 1 NNRTI		21 (30)	
2 NRTI + 1 PI		38 (53)	
1 NRTI + 1 NNRTI + 1 PI		12 (17)	

n (%): number (percentage), med (IQR): median (Inter-quartile range), ARV: anti-retroviral, HAART: high activity anti-retroviral therapy, NRTI: nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NNRTI: non nucleotide reverse transcriptase inhibitors, PI: proteases inhibitors, 1: test of independence chi-square, §: Mann-Whitney.

Os resultados obtidos do perfil lipídico da população em estudo três anos antes e depois do tratamento (tabela 9): os valores CT depois do tratamento apresenta aumento ((200-239mg/dL: 20;28%) e (\geq 239mg/dL: 13;18%)); os valores de HDLc depois do tratamento aumentou (\geq 60mg/dL: 42;59%); os valores de LDLc aumentaram após o tratamento ((130-159mg/dL: 11;15%);(\geq 160mg/dL: 5;7%)); os valores de triglicerídeos após o tratamento aumentaram ((150-199 mg/dL: 14;20%); (\geq 200mg/dL: 29;41%)).

Tabela 9- Perfil lipídico na população em estudo três anos antes e depois da terapia, adaptado de (Duro *et al.*, 2013).

	Pre-therapy n (%)	Post-therapy n (%)	p
Total cholesterol (mg/dL)			<0.001
<200	57 (83)	38 (54)	
200-239	9 (13)	20 (28)	
\geq 240	3 (4)	13 (18)	
HDLc (mg/dL)			<0.001
\geq 60	7 (13)	42 (59)	
40-59	28 (50)	12 (17)	
<40	21 (38)	17 (24)	
LDLc (mg/dL)			0.012
<130	50 (88)	55 (77)	
130-159	5 (9)	11 (15)	
\geq 160	2 (4)	5 (7)	
Triglycerides (mg/dL)			0.002
<150	33 (56)	28 (39)	
150-199	4 (7)	14 (20)	
\geq 200	22 (37)	29 (41)	

Nota: N (%): número (percentagem)

Em relação ao esquema terapêutico, com diferentes fármacos, a população em estudo apresenta perfil lipídico diferente.

Com o modelo GEE (equação estimativa generalizada), verifica-se que os fármacos inibidores da protéase causam valores estatisticamente significativos de CT, de HDLc e de TG, enquanto que os inibidores da transcriptase reversa não nucleotídea só apresenta efeito significativo no HDLc. Os fármacos inibidores da protéase apresentam um aumento significativo de CT (28,8 mg/dL por ano de tratamento). Os inibidores da transcriptase reversa não nucleotídea causam um aumento de HDLc (11,6 mg/dL por ano de tratamento). Já os inibidores da transcriptase reversa nucleotídea

provocam uma diminuição de 7,5 mg/dL por ano de tratamento de HDLc e aumento 0,3 mg/dL por ano de tratamento em log (triglicerídeos). (tabela 10)

Tabela 10- Influência (aumento ou diminuição prevista por ano) do esquema terapêutico, do tempo de terapia e medicação anterior à HAART no CT; HDLc; TG e LDLc na população em estudo ao longo da terapia (modelo GEE), adaptado de (Duro *et al.*, 2013).

Variable	TC			HDLc			Log TG			LDLc		
	β	95% CI	p	β	95% CI	p	β	95% CI	p	β	95% CI	p
Therapeutic Scheme 1:			0.014			0.002			0.001			0.390
NRTI + NNRTI	6.9	-9.4; 23.3	0.404	11.6	4.5; 18.6	0.001	0.08	-0.1; 0.3	0.414	-8.5	-22.8; 5.8	0.243
NRTI + PI	28.8	8.9; 48.7	0.005	10.4	3.2; 17.6	0.005	0.4	0.2; 0.7	<0.001	0.3	-12.5; 13.0	0.969
Time on therapy	0.4	-2.9; 3.7	0.812	0.6	-0.2; 1.4	0.155	-0.02	-0.07; 0.03	0.507	4.1	1.1; 7.1	0.008
Previous medication ² :												
Yes (NRTI)	3.9	-15.7; 23.6	0.695	-7.5	-14.2; -0.8	0.029	0.3	0.06; 0.6	0.017	-7.1	-21.8; 7.7	0.347
Constant	170.4	159.5; 181.2		43.7	39.8; 47.6		4.7	4.5; 4.8		94.2	81.9; 106.5	

β : Increase or decrease provided per year (mg/dL); 95% CI: 95% confidence interval (mg/dL) of β ; dependent variable: TC, HDLc, TG and LDLc; independent variable: therapeutic group, time, and previous medication; 1: study population vs. control population; 2: population with previous medication vs. naive population (patients who were never submitted to a ARV before); PI: proteases inhibitors; NRTI: nucleotide reverse transcriptase inhibitors; NNRTI: non nucleotide reverse transcriptase inhibitors.

1.2.5 Terapia HAART e Disglicemia

A resistência à insulina é referenciada em indivíduos com VIH. Contudo, diferentes estudos têm demonstrado que a prevalência de distúrbios no metabolismo da glucose em indivíduos que fazem tratamento HAART, varia. Os IP são a principal classe de fármacos responsável pelo surgimento de resistência à insulina. E alguns estudos, referenciam uma associação de risco de diabetes com a exposição acumulativa a fármacos ITRN. (figura 5 e tabela 11) (Kalra *et al.*, 2013)

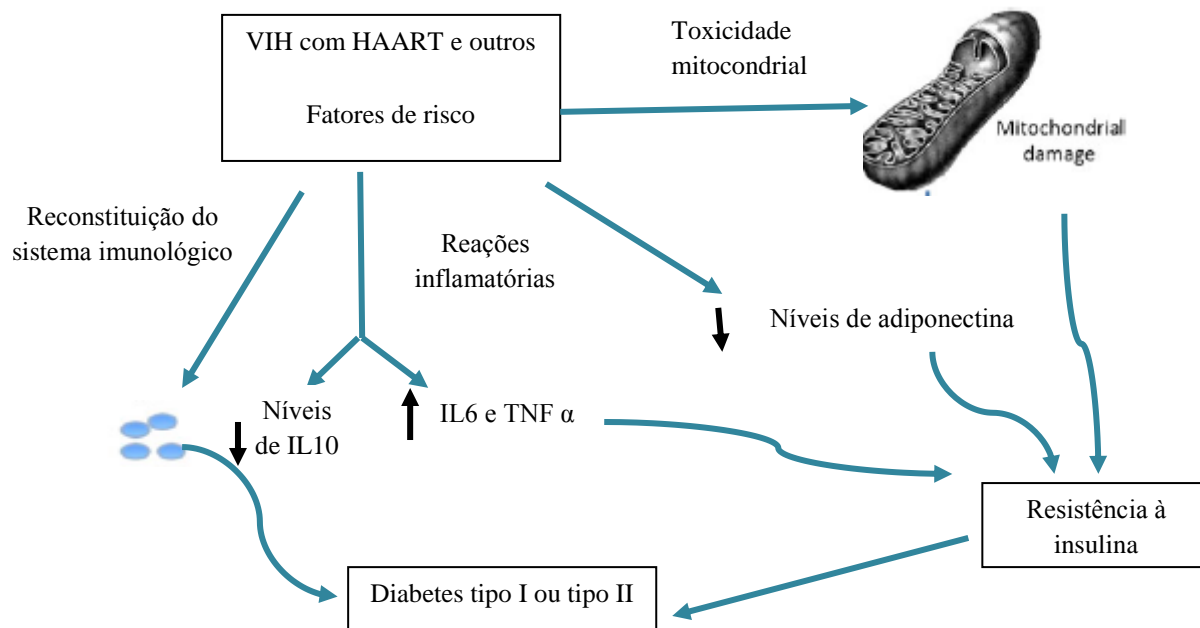


Figura 5- Associação da patogenicidade da HAART com o surgimento da diabetes, adaptado de (Kalra e Agrawal, 2013)

Tabela 11- Etiologia dos diabetes em indivíduos infectados com VIH, adaptado de (Kalra e Agrawal, 2013)

Diabetes e VIH	Diabetes como resultado de fatores iatrogênicos
<ul style="list-style-type: none"> Fatores de risco (advem da idade, do sexo, índice de massa corporal (IMC); etnia e cultura, etc...). Destruição autoimune Infeção por hepatite C (VHC) Anormalidades endócrinas Inflamação causada pelo VIH Factores virais ✓ Carga viral ✓ Duração da infeção viral ✓ Contagem inferior de CD4 	<ul style="list-style-type: none"> Exposição à ART (terapia antiretroviral) ✓ Causas de resistência à insulina ✓ Decréscimo de secreção de insulina ✓ Elevados níveis de biomarcadores proinflamatórios PCR, TNF α e interleucina 6 ✓ Distribuição de massa gorda que conduz à lipodistrofia ✓ Conduz à lipotoxicidade das células β

Um dos principais mecanismos responsáveis pela indução da resistência à insulina são os IP, pois impedem que o GLUT 4 transporte a glucose. (Kalra e Agrawal, 2013)

Segundo o estudo, realizado na Índia por Jyothi Idiculla, em 2011, com objetivo de avaliar a resistência à insulina, diabetes mellitus e síndrome metabólica nos indivíduos infectados por VIH expostos à terapia antiretroviral (ART). (Idiculla *et al.*, 2011)

O estudo é composto por uma amostra de 60 pessoas divididas em dois grupos: 30 ART (com VIH e que recebe tratamento antiretroviral, em média 41,5 meses) e 30 ART naïve (com VIH, mas nunca receberam tratamento antiretroviral). Apresentam idades superiores a 18 anos e têm a infecção há pelo menos 12 meses. Os dois grupos de estudo foram sujeitos a exames físicos completos e foi-lhes realizada uma história detalhada.

Para o tratamento antiretroviral dos indivíduos com VIH (grupo ART) utilizam os ITRN como fármacos de primeira linha, e IP como fármacos de segunda linha.

O grupo ART foi dividido em três regimes terapêuticos diferentes: 1- não faziam IP nem estavudina (d4t); 2- faziam só estavudina; 3- faziam IP.

Baseando-se no estudo, 24 indivíduos (18 homens e 6 mulheres) apresentavam 1,93 de HOMA (modelo de avaliação da homeostasia), logo têm resistência à insulina. Ainda desses 24 indivíduos, 15 pertencem ao grupo ART e 9 ao grupo ART naïve. (tabela12)

Dos 24 indivíduos que tiveram resistência à insulina: 7 indivíduos apresentavam IMC (índice de massa corporal) inferior a 18,5; 13 indivíduos apresentavam IMC entre 18,5 – 24,5; 2 indivíduos apresentavam IMC entre 25,0-29,9; 2 indivíduos com IMC 30 (obesidade). Dos 16 indivíduos que foram diagnosticados com síndrome metabólica, 12 apresentavam resistência à insulina. (tabela 12)

Tabela 12- Comparação do grupo ART e do ART- naïve, adaptado de (Idiculla *et al.*, 2011).

Study characteristic	ART (n = 30)		ART-naïve (n = 30)		P value
	Mean	SD	Mean	SD	
Age (years)	41.63	10.94	40.60	9.48	0.697
Duration of disease (months)	53.03	27.76	17.20	9.18	<0.001
Male/female	23/7	–	21/9	–	–
BMI (kg/m ²)	20.27	3.82	18.41	4.27	0.080+
Waist circumference (cm)	82.7	11.88	76.7	9.64	0.036
Systolic BP (mm Hg)	125.67	18.51	114.13	11.60	0.005
Diastolic BP (mm Hg)	80.60	9.13	75.60	8.23	0.030
Fasting blood glucose (mg/dL)	95	25.16	89.53	19.6	0.352
Two-hour OGTT blood glucose (mg/dL)	111.33	58.47	131.33	28.55	0.094
HOMA	2.50	2.68	1.80	1.93	0.265
Total cholesterol (mg/dL)	157.47	43.58	149.17	39.92	0.445
HDL cholesterol (mg/dL)	32.87	13.27	25.53	9.42	0.017
LDL cholesterol (mg/dL)	86.92	32.91	78.50	21.63	0.281
Triglycerides (mg/dL)	201.37	163.66	155.43	70.14	0.163
CD-4 counts (cells/ μ L)	210.23	172.89	170.67	131.40	0.322

Nota: ART- terapia antiretroviral; BP- pressão sanguínea; HDLc- colesterol de alta densidade; LDLc- colesterol de baixa densidade; HOMA- modelo de avaliação da homeostasia; OGTT- Teste oral da tolerância à glucose; SD- desvio padrão; IMC- índice de massa corporal.

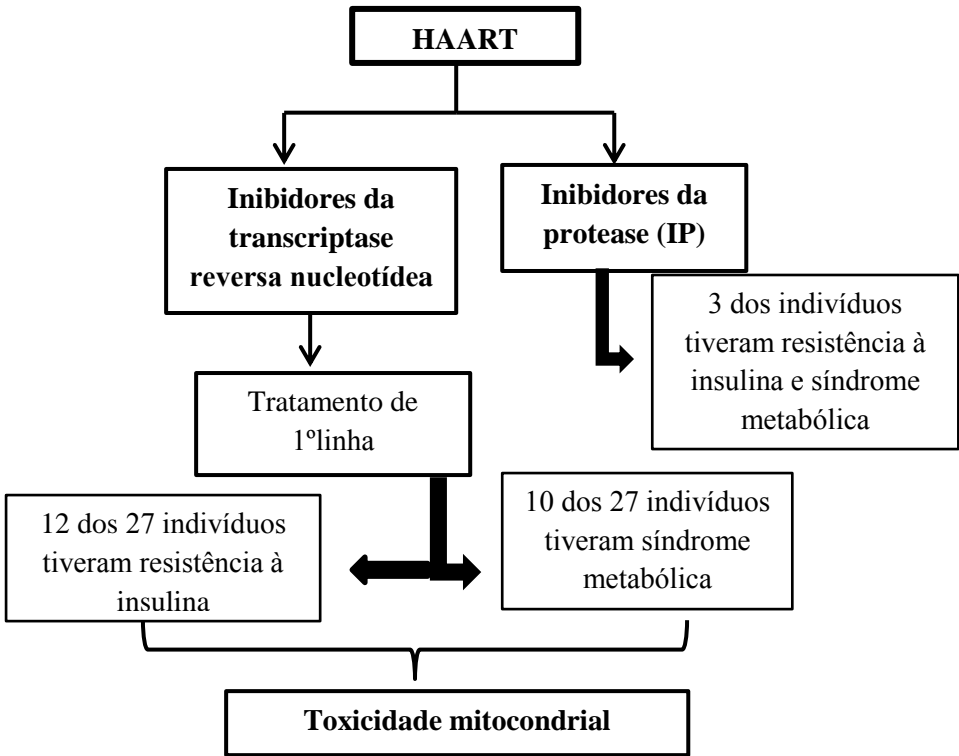
Do grupo ART os 3 indivíduos que realizaram a terapia com IP, 7 dos 18 indivíduos que fizeram estuvadina (d4T) e 5 dos 9 indivíduos que não fizeram IP e d4T desenvolveram resistência à insulina.

Em relação à tolerância à glucose e aos níveis de glucose em jejum: no grupo ART naïve 5 obtiveram glicemia em jejum alterada, 2 apresentaram reduzida tolerância à glucose e 2 apresentaram diabetes. No caso, do grupo ART 3 apresentaram a glicemia em jejum alterada, 2 reduzida tolerância à glucose, 3 apresentaram ambas as situações referidas anteriormente e 6 foram diagnosticados diabetes. (tabela 12)

Em suma, os indivíduos que apresentam VIH positivo e que fazem terapia ART têm maior prevalência de síndrome metabólica. (tabela 13 e esquema 3)

Tabela 13- Prevalência de síndrome metabólica no VIH segundo o estudo de Jyothi Idiculla.

Síndrome Metabólica
VIH positivo ➡ 26,6%
VIH positivo + ART ➡ 43,3%
ART naïve ➡ 10%



Esquema 3- Síndrome metabólica e resistência à insulina nas diferentes terapias, segundo o estudo Jyothi Idiculla.

2. Revisão dos estudos

Segundo a revisão dos estudos, autores como Idiculla (2011), Vu (2013), Masiá-Canuto (2006), Brown (2005), Duro (2013), Rasmussen (2012), Mandina Ndonga (2012), Kalra (2013), Petoumenos (2012), Calza (2004), Gutierrez (2012), Green (2002), Ledergerber (2007), Butt (2009), De Wit (2008), Polsky (2011), Chantry (2008), Guimarães (2007), Cahn (2010), Justman (2003), Palios (2012) e Lo (2009) associam a terapia HAART, IP e ITRN, como principal fator de risco envolvido no desenvolvimento de síndrome metabólica nos indivíduos com VIH. Os efeitos tóxicos desencadeados pela terapia HAART, que os autores verificaram são: lipodistrofia, lipoatrofia, hiperglicemia, hipertriglicemia, aumento do CT e do LDLc, diminuição do HDLc, diminuição da sensibilidade da insulina, hipoadiponectinemia e hipoleptinemia. (tabelas 14, 15, 16 e 17)

Autores como Butt (2009), Polsky (2011), Naing (2012), Brown (2010), Bertoni (2010), Arama (2013) associam a inflamação como principal fator de risco envolvido no desenvolvimento de síndrome metabólica nos indivíduos com VIH. Butt (2009), Polsky (2011) e Naing (2012) associam a inflamação derivada da coinfeção por VHC (vírus da hepatite C). Brown (2010) e Arama (2013) associam a inflamação causada pela terapia HAART e Bertoni (2010) associa a inflamação derivada da infeção VIH. Os efeitos tóxicos causados pela inflamação, que os autores verificaram são: hiperglicemia, diminuição da sensibilidade da insulina, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia e aumento dos níveis de PCR, IL-6 e fibrinogénio, que vão contribuir para o desenvolvimento de resistência à insulina e diabetes mellitus. (tabelas 14, 15, 16 e 17)

Tabela 14- Revisão dos diferentes estudos: fatores de risco e efeitos tóxicos associados na síndrome metabólica.

Vários estudos/ Autores	Fatores de risco associados	Efeitos tóxicos
(Idiculla <i>et al.</i> , 2011)	Tratamento HAART (IP e ITRN)	Resistência à insulina
(Vu <i>et al.</i> , 2013)	Tratamento HAART (IP)	Lipodistrofia e dislipidemia
(Masiá-Canuto <i>et al.</i> , 2006)	Tratamento com IP e ITRN	Dislipidemia
(Brown <i>et al.</i> , 2005)	Tratamento HAART (IP, ITRN, ITRNN)	Diabetes mellitus, resistência à insulina, lipodistrofia e lipoatrofia.
(Duro <i>et al.</i> , 2013)	Tratamento HAART (IP, ITRN)	Dislipidemia
(Rasmussen <i>et al.</i> , 2012)	Tratamento HAART (IP, ITRN)	Diabetes mellitus
(Mandina Ndonga <i>et al.</i> , 2012)	Tratamento com IP e ITRN; obesidade abdominal	Resistência à insulina e diabetes mellitus
(Naing <i>et al.</i> , 2012)	Co-infecção com o vírus da hepatite C	Diabetes mellitus
(Kalra e Agrawal, 2013)	Tratamento antiretroviral com IP	Resistência à insulina e diabetes mellitus
(Petoumenos <i>et al.</i> , 2012)	Tratamento ART (ITRN e IP)	Diabetes mellitus

Tabela 15- Revisão dos diferentes estudos: fatores de risco e efeitos tóxicos associados na síndrome metabólica.

Vários estudos/ Autores	Fatores de risco associados	Efeitos tóxicos
(Calza <i>et al.</i> , 2004)	Tratamento HAART (IP)	Lipodistrofia, hipertriglicemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina e diabetes mellitus.
(Gutierrez e Balasubramanyam, 2012)	Tratamento HAART (ITRN e IP)	Disglicemia
(Green, 2002)	Tratamento HAART (IP e ITRN)	Dislipidemia (elevados níveis de CT, de LDLc e TG).
(Ledergerber <i>et al.</i> , 2007)	Tratamento HAART (IP e ITRN)	Diabetes mellitus
(Butt <i>et al.</i> , 2009)	Co-infecção por VHC e o tratamento (IP, ITRN; ITRNN).	Diabetes mellitus
(De Wit <i>et al.</i> , 2008)	Tratamento ART (ITRN, IP)	Resistência à insulina, diabetes mellitus (hiperglicemia, diminuição da sensibilidade à insulina, hipertriglicemia, aumento do CT e diminuição do HDLc)
(Polsky <i>et al.</i> , 2011)	Tratamento HAART (IP) e a co-infecção por VHC	Diabetes mellitus (hiperglicemia)

Tabela 16- Revisão dos diferentes estudos e fatores de risco e efeitos tóxicos associados na síndrome metabólica.

Vários estudos/ Autores	Fatores de risco associados	Efeitos tóxicos
(Brown <i>et al.</i> , 2010)	Inflamação após associação da terapia ART	Resistência à insulina, diabetes mellitus.
(Arama <i>et al.</i> , 2013)	Inflamação com o uso da terapia ART	Resistência à insulina (hiperleptinemia e hipoadiponectinemia)
(Chantry <i>et al.</i> , 2008)	Tratamento HAART (IP e ITRN)	Dislipidemia (aumento dos TG, do CT e redução do HDLc) e resistência à insulina.
(Guimarães <i>et al.</i> , 2007)	Tratamento HAART (ITRN e IP)	Dislipidemia (aumento de TG, CT e redução do HDLc), Disglicemia e resistência à insulina (hiperglicemia e hiperinsulinemia) e lipoatrofia.
(Cahn <i>et al.</i> , 2010)	Tratamento HAART (IP)	Lipoatrofia, lipodistrofia, dislipidemia, diabetes mellitus.
(Bertoni <i>et al.</i> , 2010)	Inflamação	Diabetes (aumento dos biomarcadores inflamatórios- PCR; IL-6; fibrinogénio)

Tabela 17- Revisão dos diferentes estudos e fatores de risco e efeitos tóxicos associados na síndrome metabólica.

Vários estudos/ Autores	Fatores de risco associados	Efeitos tóxicos
(Justman <i>et al.</i> , 2003)	Tratamento com ART (IP)	Hiperglicemia (Diabetes mellitus)
(Lo <i>et al.</i> , 2009)	HAART (IP; ITRN)	Resistência à insulina, lipoatrofia, diabetes mellitus.
(Palios <i>et al.</i> , 2012)	Tratamento HAART	Hipoadiponectinemia; lipodistrofia; hipoleptinemia.

Conclusão

A investigação científica realizada até à atualidade sobre a infeção por VIH trouxe grandes avanços, que permitiram mudar o prognóstico dos indivíduos infetados por VIH. Inicialmente os indivíduos com VIH evoluíam facilmente para o estado de SIDA e acabavam por falecer. Hoje isso já não se verifica, pois a infeção VIH assume um perfil de doença crónica. Esta razão deve-se ao facto de hoje possuímos fármacos antiretrovirais mais eficazes, com melhor tolerabilidade e com menos efeitos adversos que fazem, por sua vez, aumentar a adesão dos indivíduos à terapêutica.

Verificou-se, contudo, que o aumento da esperança de vida dos indivíduos infetados por VIH estava, também, associada a um aumento do risco de desenvolver doença cardiovascular, diabetes, hipertensão e dislipidemia.

Os estudos realizados parecem apontar como causa dessas alterações metabólicas, a inflamação e a HAART.

Durante o processo inflamatório, causado pela infeção, há aumento plasmático de adipocinas (PCR, IL-6, TNF α , leptina). Os níveis de adipocinas como estão elevados durante o processo inflamatório, estas promovem a hiperglicemia e diminuição da sensibilidade da insulina, contribuindo de certa forma para a resistência à insulina. A presença de resistência à insulina promove a dislipidemia e, por sua vez, aumento do LDLc, triglicerídeos e diminuição do HDLc.

Em relação ao tratamento HAART, os IP exercem alguma toxicidade na mitocôndria, promovem dislipidemia (hipertriglicemia, aumento do LDLc e do CT e diminuição do HDLc), lipohipertrofia e resistência à insulina. Os ITRN exercem também toxicidade na mitocôndria, promovem a resistência à insulina, dislipidemia (hipertriglicemia, aumento do LDLc e CT e diminuição do HDLc) e lipoatrofia.

Bibliografia

(2001). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, 285, pp. 2486-97.

Alberti, K. G., *et al.* (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120, pp. 1640-5.

Alberti, K. G. e Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 15, pp. 539-53.

Arama, V., *et al.* (2013). Insulin resistance and adipokines serum levels in a caucasian cohort of hiv-positive patients undergoing antiretroviral therapy: a cross sectional study. *BMC Endocrine Disorders*, 13, pp. 4.

Arner, P. (1995). Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. *Ann Med*, 27, pp. 435-8.

Arner, P. (2005). Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 19, pp. 471-82.

Balkau, B. e Charles, M. A. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, 16, pp. 442-3.

Bertoni, A. G., *et al.* (2010). Inflammation and the Incidence of Type 2 Diabetes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*, 33, pp. 804-810.

Bonfanti, P., *et al.* (2012). The feature of Metabolic Syndrome in HIV naive patients is not the same of those treated: Results from a prospective study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 66, pp. 348-353.

Brown, T. T., *et al.* (2005). Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med*, 165, pp. 1179-84.

Brown, T. T., *et al.* (2010). Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care*, 33, pp. 2244-9.

Burton, A. (2003). Enfuvirtide approved for defusing HIV. *Lancet Infect Dis*, 3, pp. 260.

Butt, A. A., *et al.* (2009). HIV infection and the risk of diabetes mellitus. *AIDS*, 23, pp. 1227-1234 10.1097/QAD.0b013e32832bd7af.

Cahn, P., *et al.* (2010). Metabolic profile and cardiovascular risk factors among Latin American HIV-infected patients receiving HAART. *Braz J Infect Dis*, 14, pp. 158-66.

Calza, L., *et al.* (2004). Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53, pp. 10-14.

Caron, M., *et al.* (2001). The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes*, 50, pp. 1378-88.

Chantry, C. J., *et al.* (2008). Lipid and Glucose Alterations in HIV-Infected Children Beginning or Changing Antiretroviral Therapy. *Pediatrics*, 122, pp. e129-e138.

Collier, A. C., *et al.* (1993). Combination therapy with zidovudine and didanosine compared with zidovudine alone in HIV-1 infection. *Ann Intern Med*, 119, pp. 786-93.

Dandona, P., *et al.* (2007). Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 99, pp. 15b-26b.

- Dandona, P., *et al.* (2009). Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator. *J Am Coll Cardiol*, 53, pp. S14-20.
- Day, C. (2007). Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res*, 4, pp. 32-8.
- De Wit, S., *et al.* (2008). Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care*, 31, pp. 1224-9.
- Deeks, S. G., *et al.* (2013). The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*, 382, pp. 1525-33.
- Drain, P. K., *et al.* (2007). Micronutrients in HIV-positive persons receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Clin Nutr*, 85, pp. 333-45.
- Dube, M. P., *et al.* (2003). Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*, 37, pp. 613-27.
- Duro, M., *et al.* (2013). Lipid profile changes by high activity anti-retroviral therapy. *Clin Biochem*, 46, pp. 740-4.
- Eckel, R. H., *et al.* (2005). The metabolic syndrome. *The Lancet*, 365, pp. 1415-1428.
- Einhorn, D., *et al.* (2003). American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*, 9, pp. 237-52.
- Emerman, M. e Malim, M. H. (1998). HIV-1 regulatory/accessory genes: keys to unraveling viral and host cell biology. *Science*, 280, pp. 1880-4.
- Este, J. A., *et al.* (1999). Shift of clinical human immunodeficiency virus type 1 isolates from X4 to R5 and prevention of emergence of the syncytium-inducing phenotype by blockade of CXCR4. *J Virol*, 73, pp. 5577-85.

- Feingold, K. R., *et al.* (1993). The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. *J Clin Endocrinol Metab*, 76, pp. 1423-7.
- Fischl, M. A., *et al.* (1987). The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*, 317, pp. 185-91.
- Francisco, G., *et al.* (2006). Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia. *Clin Chim Acta*, 369, pp. 1-16.
- Freiberg, M. S., *et al.* (2013). HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Internal Medicine*, 173, pp. 614-622.
- Gallo, R. C., *et al.* (1984). Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*, 224, pp. 500-3.
- Garg, R., *et al.* (2003). Insulin resistance as a proinflammatory state: mechanisms, mediators, and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets*, 4, pp. 487-92.
- Gortmaker, S. L., *et al.* (2001). Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med*, 345, pp. 1522-8.
- Gottlieb, M. S., *et al.* (1981a). *Pneumocystis Pneumonia Los Angeles* [Em linha]. Disponível em <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm> [Consultado em 01/09/2014].
- Gottlieb, M. S., *et al.* (1981b). *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*, 305, pp. 1425-31.
- Green, M. (2002). Evaluation and management of dyslipidemia in patients with HIV infection. *Journal of General Internal Medicine*, 17, pp. 797-810.
- Grinspoon, S. e Carr, A. (2005). Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*, 352, pp. 48-62.

Grundy, S. M., *et al.* (2004). Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24, pp. e13-8.

Grunfeld, C., *et al.* (1992). Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 74, pp. 1045-52.

Guimarães, M. M. M., *et al.* (2007). Distribuição da gordura corporal e perfis lipídico e glicêmico de pacientes infectados pelo HIV. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 51, pp. 42-51.

Gupta, P., *et al.* (1989). Cell-to-cell transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the presence of azidothymidine and neutralizing antibody. *Journal of Virology*, 63, pp. 2361-2365.

Gutierrez, A. D. e Balasubramanyam, A. (2012). Dysregulation of glucose metabolism in HIV patients: epidemiology, mechanisms, and management. *Endocrine*, 41, pp. 1-10.

Hahn, B. H., *et al.* (2000). AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science*, 287, pp. 607-14.

Haller, H. (1977). [Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia]. *Z Gesamte Inn Med*, 32, pp. 124-8.

Hellerstein, M. K., *et al.* (1993). Increased de novo hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab*, 76, pp. 559-65.

Hoffmeister, A., *et al.* (2001). Current Infection With *Helicobacter pylori*, but Not Seropositivity to *Chlamydia pneumoniae* or Cytomegalovirus, Is Associated With an Atherogenic, Modified Lipid Profile. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21, pp. 427-432.

Hymes, K., *et al.* (1981). KAPOSI'S SARCOMA IN HOMOSEXUAL MEN? A REPORT OF EIGHT CASES. *The Lancet*, 318, pp. 598-600.

- Idiculla, J., *et al.* (2011). Diabetes mellitus, insulin resistance, and metabolic syndrome in HIV-positive patients in South India. *International Journal of General Medicine*, 4, pp. 73-78.
- Jaffe, H. W., *et al.* (1983). National Case-Control Study of Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis carinii Pneumonia in Homosexual Men: Part 1, Epidemiologic Results. *Annals of Internal Medicine*, 99, pp. 145-151.
- Justman, J. E., *et al.* (2003). Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 32, pp. 298-302.
- Kalra, S. e Agrawal, N. (2013). Diabetes and HIV: current understanding and future perspectives. *Curr Diab Rep*, 13, pp. 419-27.
- Kaur, J. (2014). A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice*, 2014, pp. 21.
- Lau, C. Y., *et al.* (2014). Rational development of radiopharmaceuticals for HIV-1. *Nucl Med Biol*, 41, pp. 299-308.
- Lau, D. C., *et al.* (2005). Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 288, pp. H2031-41.
- Ledergerber, B., *et al.* (2007). Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 45, pp. 111-9.
- Leonard, E. G. e Mccomsey, G. A. (2005). Antiretroviral therapy in HIV-infected children: the metabolic cost of improved survival. *Infect Dis Clin North Am*, 19, pp. 713-29.
- Lo, Y. C., *et al.* (2009). Risk factors for incident diabetes mellitus among HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy in Taiwan: a case-control study. *HIV Med*, 10, pp. 302-9.

- Lyerly, H. K., *et al.* (1987). Human T-cell lymphotropic virus IIIB glycoprotein (gp120) bound to CD4 determinants on normal lymphocytes and expressed by infected cells serves as target for immune attack. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 84, pp. 4601-5.
- Mandina Ndong, M., *et al.* (2012). Nadir CD4+, religion, antiretroviral therapy, incidence of type 2 diabetes mellitus, and increasing rates of obesity among black Africans with HIV disease. *Int J Gen Med*, 5, pp. 983-90.
- Masiá-Canuto, M., *et al.* (2006). Alteraciones lipídicas y riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral. *TITLEREVISTA*, 24, pp. 637-648.
- Mindel, A. e Tenant-Flowers, M. (2001). ABC of AIDS: Natural history and management of early HIV infection. *Bmj*, 322, pp. 1290-3.
- Mohammedi, K., *et al.* (2011). Type B insulin resistance syndrome associated with an immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected woman. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, pp. E653-7.
- Montague, C. T., *et al.* (1998). Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. *Diabetes*, 47, pp. 1384-91.
- Morse, C. G. e Kovacs, J. A. (2006). Metabolic and skeletal complications of HIV infection: the price of success. *Jama*, 296, pp. 844-54.
- Mukherjee, B., *et al.* (2013). Obesity and Insulin Resistance: An Abridged Molecular Correlation. *Lipid Insights*, 6, pp. 1-11.
- Naing, C., *et al.* (2012). Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 18, pp. 1642-51.
- Nolan, D., *et al.* (2008). Complications resultig from antiretroviral therapy for HIV infection. In: VOLBERDING, P., *et al.* (eds.) *Sande's HIV/AIDS Medicine: Medical Management of AIDS 2012*. 1 ed. San Francisco, Elsevier Saunders, pp 177-188.

Palella, F. J., Jr., *et al.* (1998). Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*, 338, pp. 853-60.

Palios, J., *et al.* (2012). The Pathophysiology of HIV-/HAART-Related Metabolic Syndrome Leading to Cardiovascular Disorders: The Emerging Role of Adipokines. *Experimental Diabetes Research*, 2012, pp. 7.

Palmisano, L. e Vella, S. (2011). A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. *Ann Ist Super Sanita*, 47, pp. 44-8.

Paruthi, J., *et al.* (2013). Adipokines in the HIV/HAART-associated lipodystrophy syndrome. *Metabolism*, 62, pp. 1199-205.

Pasceri, V., *et al.* (2000). Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 102, pp. 2165-8.

Perez-Matute, P., *et al.* (2013). Role of mitochondria in HIV infection and associated metabolic disorders: focus on nonalcoholic fatty liver disease and lipodystrophy syndrome. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, pp. 493413.

Petoumenos, K., *et al.* (2012). Predicting the short-term risk of diabetes in HIV-positive patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *J Int AIDS Soc*, 15, pp. 17426.

Phillips, G. B. (1978). Sex hormones, risk factors and cardiovascular disease. *Am J Med*, 65, pp. 7-11.

Polsky, S., *et al.* (2011). Incident hyperglycaemia among older adults with or at-risk for HIV infection. *Antivir Ther*, 16, pp. 181-8.

Rasmussen, L. D., *et al.* (2012). Risk of Diabetes Mellitus in Persons with and without HIV: A Danish Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE*, 7, pp. e44575.

Reaven, G. M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, pp. 1595-607.

Rexrode, K. M., *et al.* (2003). Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol*, 13, pp. 674-82.

Ridker, P. M. (2003). Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 107, pp. 363-9.

Rocha, M., *et al.* (2014). Perspectives and potential applications of mitochondria-targeted antioxidants in cardiometabolic diseases and type 2 diabetes. *Med Res Rev*, 34, pp. 160-89.

Rössner, S. (2009). Eskil Kylin (1889–1975). *Obesity Reviews*, 10, pp. 362-362.

Ruan, H. e Lodish, H. F. (2003). Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor Rev*, 14, pp. 447-55.

Rutter, M. K., *et al.* (2004). C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*, 110, pp. 380-5.

Saag, M. S. (2012). New and investigational antiretroviral drugs for HIV infection: mechanisms of action and early research findings. *Top Antivir Med*, 20, pp. 162-7.

Samaras, K., *et al.* (2009). Proinflammatory markers, insulin sensitivity, and cardiometabolic risk factors in treated HIV infection. *Obesity (Silver Spring)*, 17, pp. 53-9.

Santos, E., *et al.* (2007). Imunodeficiências. In: AROSE, F., *et al.* (eds.) *Fundamentos de Imunologia*. Lisboa, LIDEL, pp 211-233.

Sharp, P. M., *et al.* (2001). The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356, pp. 867-76.

Simmons, G., *et al.* (1996). Primary, syncytium-inducing human immunodeficiency virus type 1 isolates are dual-tropic and most can use either Lestr or CCR5 as coreceptors for virus entry. *Journal of Virology*, 70, pp. 8355-60.

Singer, P. (1977). [Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias]. *Z Gesamte Inn Med*, 32, pp. 129-33 concl.

Soriano-Guillen, L., *et al.* (2008). High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol*, 159, pp. R1-4.

Swan, C. H. e Torbett, B. E. (2006). Can gene delivery close the door to HIV-1 entry after escape? *J Med Primatol*, 35, pp. 236-47.

Thompson, M. A., *et al.* (2012). Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *Jama*, 308, pp. 387-402.

Vague, J. (1956). The Degree of Masculine Differentiation of Obesities: A FACTOR DETERMINING PREDISPOSITION TO DIABETES, ATHEROSCLEROSIS, GOUT, AND URIC CALCULOUS DISEASE. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 4, pp. 20-34.

Valente, A. M. M., *et al.* (2005). Alterações metabólicas da síndrome lipodistrófica do HIV. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 49, pp. 871-881.

Vu, C. N., *et al.* (2013). Altered relationship of plasma triglycerides to HDL cholesterol in patients with HIV/HAART-associated dyslipidemia: Further evidence for a unique form of Metabolic Syndrome in HIV patients. *Metabolism*, 62, pp. 1014-1020.

Yudkin, J. S., *et al.* (2004). Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH study. *Metabolism*, 53, pp. 852-7.